

**MACHINE-ASSISTED TRANSLATION (MAT):**

(19) 【発行国】  
 日本国特許庁 ( J P )

(19) [ISSUING COUNTRY]  
 Japanese Patent Office (JP)

(12) 【公報種別】  
 公開特許公報 ( A )

Laid-open (Kokai) patent application number  
 (A)

(11) 【公開番号】  
 特開平 8 - 1 8 3 7 8 7

(11) [UNEXAMINED PATENT NUMBER]  
 Unexamined Japanese Patent 8-183787

(43) 【公開日】  
 平成 8 年 ( 1 9 9 6 ) 7 月 1 6  
 日

(43) [DATE OF FIRST PUBLICATION]  
 Heisei 8 (1996) July 16 days

(54) 【発明の名称】  
 新規ピラゾール誘導体

(54) [TITLE]  
 Novel pyrazole derivative

(51) 【国際特許分類第 6 版】  
 C07D471/04 108  
     A61K 31/415 ADY  
         31/435  
         31/44  
         31/52  
         31/535  
         31/54  
     C07D401/14 231  
         403/04 231  
         409/14 231  
         473/00  
         473/30  
         473/40  
 //(C07D401/14  
     213:16  
     231:12  
     235:08 )  
 (C07D403/04  
     231:12  
     235:08 )  
 (C07D409/14  
     231:12  
     235:08

(51) [IPC]  
 C07D471/04 108  
 A61K 31/415 ADY  
 31/43531/4431/5231/53531/54C07D401/14  
 231  
 403/04 231  
 409/14 231  
 473/00473/30473/40/(C07D401/14213:16231:  
 12235:08 )  
 (C07D403/04231:12235:08 )  
 (C07D409/14231:12235:08333:10 )

Atty. Docket No. 3015/6/US  
 Serial No. 10/021,780  
 Anantanarayan et al.  
 Reference 82 of 82

333:10 )

**【審査請求】**  
未請求**[EXAMINATION REQUEST]**  
UNREQUESTED**【請求項の数】** 14**[NUMBER OF CLAIMS]** 14**【出願形態】** OL**[Application form]** OL**【全頁数】** 38**[NUMBER OF PAGES]** 38**(21) 【出願番号】**  
特願平6-328129**(21)[APPLICATION NUMBER]**  
Japanese Patent Application No. 6-328129**(22) 【出願日】**  
平成6年(1994)12月28日**(22)[DATE OF FILING]**  
December 28th, Heisei 6 (1994)**(71) 【出願人】****(71)[PATENTEE/ASSIGNEE]****【識別番号】**  
000000217**[ID CODE]**  
000000217**【氏名又は名称】**  
エーザイ株式会社

Eisai K.K.

**【住所又は居所】**  
東京都文京区小石川4丁目6番10号**[ADDRESS]****(72) 【発明者】****(72)[INVENTOR]****【氏名】** 甲斐 康信

Yasunobu Kai

**【住所又は居所】**  
茨城県新治郡新治村大字田土部  
2084-2**[ADDRESS]****(72) 【発明者】****(72)[INVENTOR]****【氏名】** 鶴岡 明彦

Akihiko Tsuruoka

【住所又は居所】  
茨城県つくば市吾妻 3-19-  
1-2-203

[ADDRESS]

(72) 【発明者】

(72)[INVENTOR]

【氏名】 柳澤 学

Manabu Yanagisawa

【住所又は居所】  
茨城県つくば市天久保 2-23-  
5 メゾン学園 302

[ADDRESS]

(72) 【発明者】

(72)[INVENTOR]

【氏名】 竹内 均

Hitoshi Takeuchi

【住所又は居所】  
茨城県土浦市田中 1-3-26

[ADDRESS]

(72) 【発明者】

(72)[INVENTOR]

【氏名】 谷口 博之

Hiroyuki Taniguchi

【住所又は居所】  
茨城県つくば市吾妻 4-14-  
5-502

[ADDRESS]

(72) 【発明者】

(72)[INVENTOR]

【氏名】 田辺 一教

Kazunori Tanabe

【住所又は居所】  
茨城県つくば市東光台 1-16-  
2 スカイハイツ C-103

[ADDRESS]

(72) 【発明者】

(72)[INVENTOR]

【氏名】 山中 基資

Motosuke Yamanaka

## 【住所又は居所】

千葉県我孫子市つくし野 6-2  
2-5

## [ADDRESS]

## (57) 【要約】

## (57) [SUMMARY]

## 【目的】

本発明は、抗ヘルペスウイルス剤として有用な新規ピラゾール誘導体またはその塩、およびそれらの製造方法などを提供することを目的とする。

## [OBJECT]

This invention aims at providing a useful novel pyrazole derivative or its salt as an anti-Herpesvirus agent, and production methods of these.

## 【構成】

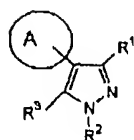
下記一般式で表されるピラゾール誘導体またはその塩。

## [SUMMARY OF THE INVENTION]

The pyrazole derivative or the its salt shown with the following general formula.

## 【化1】

## [COMPOUND 1]



〔式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を、R<sup>1</sup>は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環を、R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基を、R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子また

[In the formula, ring A is the aromatic ring which may have one or more hetero atoms and may have one or more substituents. Or the fused ring which may have the 1-or more hetero atoms and may have 1-or more substituents, R<sup>1</sup> is the aromatic ring which may have a lower alkyl group or 1-or more hetero atom, and may have 1-or more substituent. R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, a lower alkyl group, or protecting groups of an amino group. R<sup>3</sup> respectively shows a hydrogen atom, a halogen atom, or a lower alkyl group.]



は低級アルキル基をそれぞれ示す。]

**【効果】**

上記化合物は抗ヘルペスウイルス作用を有し、医薬として有用である。

**[EFFECTS]**

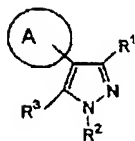
An above compound has an anti- Herpesvirus effect and is useful as a pharmaceutical.

**【特許請求の範囲】**
**[CLAIMS]**
**【請求項 1】**

一般式

**[CLAIM 1]**

The pyrazole derivative or its salt expressed with general formula

**【化 1】**
**[COMPOUND 1]**


〔式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を、R<sup>1</sup>は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環を、R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基を、R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基をそれぞれ示す。〕で表されるピラゾール誘導体またはその塩。

[In the formula, ring A is the aromatic ring which may have 1-or more hetero atom and may have 1-or more substituent, or the fused ring which may have 1-or more hetero atom and may have the 1-or more substituent, R<sup>1</sup> is the aromatic ring which may have a lower alkyl group or 1-or more hetero atom, and may have 1-or more substituent. R<sup>2</sup> is hydrogen atom, a lower alkyl group, or the protecting group of an amino group. R<sup>3</sup> shows a hydrogen atom, a halogen atom, or a lower alkyl group. ]

**【請求項 2】**

環Aが、1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい、5員環と6員環の縮合環である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその塩。

**【請求項 3】**

環Aがベンズイミダゾール、イミダゾピリジンまたはプリンである請求項1記載のピラゾール誘導体またはその塩。

**【請求項 4】**

環Aがベンズイミダゾール、イミダゾピリジンまたはプリンであり、 $R^1$ が低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環であり、 $R^2$ および $R^3$ が水素原子である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその塩。

**【請求項 5】**

環Aまたは $R^1$ の置換基がハロゲン原子である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその塩。

**【請求項 6】**

6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン、3-クロロ-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン、

**[CLAIM 2]**

The pyrazole derivative or its salt of Claim 1, wherein ring A is the aromatic ring which may have the 1-or more hetero atom and may have the 1-or more substituent, or the fused ring of a five-membered ring and a six-membered ring which may have 1-or more hetero atom and may have 1-or more substituent.

**[CLAIM 3]**

The pyrazole derivative or the its salt of Claim 1 whose ring A is benzimidazole, imidazo pyridine, or a purine.

**[CLAIM 4]**

The pyrazole derivative or the its salt of Claim 1, wherein ring A is benzimidazole, imidazo pyridine, or a purine.  $R^1$  is the aromatic ring which may have the lower alkyl group or the 1-or more hetero atom, and may have the 1-or more substituent.  $R^2$  and  $R^3$  are hydrogen atoms.

**[CLAIM 5]**

The pyrazole derivative or the its salt of Claim 1 whose substituents of ring A or  $R^1$  are halogen atoms.

**[CLAIM 6]**

The pyrazole derivative or the its salt of Claim 1, wherein it is imidazo 6-(3-methyl-1H-pyrazole-4-yl) [1,2-a] pyridine, imidazo 3-chloro-6-(3-methyl-1H-pyrazole-4-yl) [1,2-a] pyridine, 1-methyl-6-[3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-4-yl] benzimidazole, 1-methyl-6-[3-(2,4-difluoro phenyl)-1H-pyrazole-4-yl]

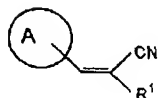
1-メチル-6-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール、1-メチル-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾールまたは2-[3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-9-メチルプリンである請求項1記載のピラゾール誘導体またはその塩。

【請求項7】  
一般式

**[CLAIM 7]**  
The compound or the its salt expressed with general formula

【化2】

**[COMPOUND 2]**



〔式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を、R<sup>1</sup>は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩。

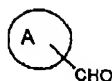
[In the formula, ring A is the aromatic ring which may have one or more hetero atoms and may have one or more substituents, or the fused ring which may have the 1-or more hetero atom and may have the 1-or more substituent. R<sup>1</sup> respectively shows the aromatic ring which may have the lower alkyl group or the 1-or more hetero atom, and may have the 1-or more substituent.]

【請求項8】  
一般式

**[CLAIM 8]**  
The compound expressed with general formula

## 【化 3】

## [COMPOUND 3]



〔式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を示す〕で表される化合物と一般式

[In the formula, ring A is the aromatic ring which may have one or more hetero atoms and may have one or more substituents, or the fused ring which may have the 1-or more hetero atom and may have the 1-or more substituent] is made to react with the compound shown with general formula

## 【化 4】

## [COMPOUND 4]



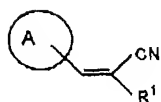
〔式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環を示す。〕で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式

[In the formula, R<sup>1</sup> shows the aromatic ring which may have a lower alkyl group or one or more hetero atoms, and may have one or more substituents.].

The manufacturing method of the compound or its salt expressed with the general formula

## 【化 5】

## [COMPOUND 5]



〔式中、環A、R<sup>1</sup>は前記の定義と同じ基をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

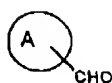
[In the formula, ring A and R<sup>1</sup> respectively show the same group as the above-mentioned definition.]

【請求項 9】  
一般式

**[CLAIM 9]**  
The compound expressed with general formula

【化 6】

**[COMPOUND 6]**

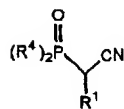


〔式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を示す〕で表される化合物と一般式

[In the formula, ring A is the aromatic ring which may have one or more hetero atoms and may have one or more substituents, or the fused ring which may have the 1-or more hetero atom and may have the 1-or more substituent] is made to react with the compound shown with general formula

【化 7】

**[COMPOUND 7]**



〔式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環を、R<sup>4</sup>は低級アルコキシ基をそれぞれ示す。〕で表される化合物を反応させることを特徴とする一

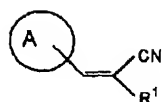
[In the formula, R<sup>1</sup> is the aromatic ring which may have a lower alkyl group or one or more hetero atoms, and may have one or more substituents. R<sup>4</sup> respectively shows a lower alkoxy group. ]

The manufacturing method of the compound or its salt shown with the general formula

般式

【化 8】

[COMPOUND 8]



〔式中、環 A、R¹は前記の定義と同じ基をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

[In the formula, ring A and R¹ each show the same group as the above-mentioned definition.

The manufacturing method of the compound or its salt shown with ]

【請求項 10】

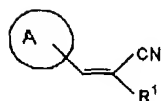
一般式

[CLAIM 10]

The compound expressed with general formula

【化 9】

[COMPOUND 9]



〔式中、環 A は 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい縮合環を、R¹ は低級アルキル基または 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、1 以上の置換基を有していてもよい芳香環をそれぞれ示す。〕で表される化合物とトリメチルシリルジアゾメタ

[In the formula, ring A is the aromatic ring which may have one or more hetero atoms and may have one or more substituents, or the fused ring which may have the 1-or more hetero atom and may have the 1-or more substituent. R¹ respectively shows the aromatic ring which may have the lower alkyl group or the 1-or more hetero atom, and may have the 1-or more substituent.

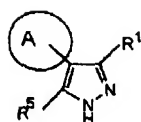
] is made to react with trimethyl silyl diazomethane.

The manufacturing method of the pyrazole derivative or its salt expressed with the general

ンとを反応させることを特徴と formula  
 する一般式

【化10】

[COMPOUND 10]



〔式中、環A、R<sup>1</sup>は前記の定義  
 と同じ基を、R<sup>5</sup>は水素原子また  
 はトリメチルシリル基をそれぞ  
 れ示す。〕で表されるピラゾール  
 誘導体またはその塩の製造方  
 法。

[In the formula, ring A and R<sup>1</sup> are the same  
 groups as the above-mentioned definition.

R<sup>5</sup> respectively shows a hydrogen atom or a  
 trimethyl silyl group.

}

【請求項11】

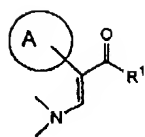
一般式

[CLAIM 11]

The compound expressed with general formula

【化11】

[COMPOUND 11]



〔式中、環Aは1以上のヘテロ  
 原子を有していてもよく、1以  
 上の置換基を有していてもよい  
 芳香環または1以上のヘテロ原  
 子を有していてもよく、1以上  
 の置換基を有していてもよい縮  
 合環を、R<sup>1</sup>は低級アルキル基ま  
 たは1以上のヘテロ原子を有し

[In the formula, ring A is the aromatic ring which  
 may have one or more hetero atoms and may  
 have one or more substituents, or the fused  
 ring which may have the 1-or more hetero atom  
 and may have the 1-or more substituent R<sup>1</sup>  
 respectively shows the aromatic ring which may  
 have the lower alkyl group or the 1-or more  
 hetero atom, and may have the 1-or more  
 substituent.] is made to react with the  
 compound shown with general formula

ていてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環をそれぞれ示す。)で表される化合物と一般式

【化12】

[COMPOUND 12]

 $R^2NHNH_2$  $R^2NHNH_2$ 

[式中、 $R^2$ は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基を示す。)で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式

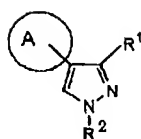
 $R^2NHNH_2$ 

[In the formula,  $R^2$  shows a hydrogen atom, a lower alkyl group, or the protecting group of an amino group.].

The manufacturing method of the pyrazole derivative or its salt expressed with the general formula

【化13】

[COMPOUND 13]



[式中、環A、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記の定義と同じ基をそれぞれ示す。)で表されるピラゾール誘導体またはその塩の製造方法。

[In the formula, ring A,  $R^1$ , and  $R^2$  respectively show the same group as the above-mentioned definition.].

【請求項12】

一般式

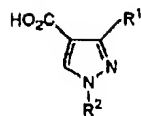
[CLAIM 12]

The compound shown with general formula

【化14】

[COMPOUND 14]



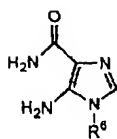


〔式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環を、R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基をそれぞれ示す。〕で表される化合物と一般式

[In the formula, R<sup>1</sup> is the aromatic ring which may have a lower alkyl group or one or more hetero atoms, and may have one or more substituents. R<sup>2</sup> respectively shows a hydrogen atom, a lower alkyl group, or the protecting group of an amino group.] is made to react with the compound shown with General formula

## 【化15】

## [COMPOUND 15]

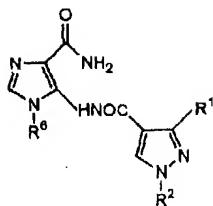


〔式中、R<sup>6</sup>は水素原子または低級アルキル基を示す。〕で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式

[In the formula, R<sup>6</sup> shows a hydrogen atom or a lower alkyl group.].  
The manufacturing method of the pyrazole derivative or its salt expressed with the general formula

## 【化16】

## [COMPOUND 16]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ は前記の定義と同じ基をそれぞれ示す。]で表されるピラゾール誘導体またはその塩の製造方法。

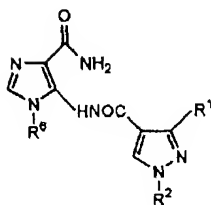
[In the formula,  $R^1$ ,  $R^2$ , and  $R^6$  respectively show the same group as the above-mentioned definition.].

【請求項 13】  
一般式

**[CLAIM 13]**  
The compound expressed with general formula

【化 17】

**[COMPOUND 17]**

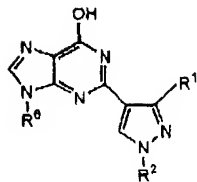


[式中、 $R^1$ は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環を、 $R^2$ は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基を、 $R^6$ は水素原子または低級アルキル基をそれぞれ示す。]で表される化合物を閉環させることを特徴とする一般式

[In the formula,  $R^1$  is the aromatic ring which may have a lower alkyl group or one or more hetero atoms, and may have one or more substituents.  $R^2$  is a hydrogen atom, a lower alkyl group, or the protecting group of an amino group.  $R^6$  respectively shows a hydrogen atom or a lower alkyl group.] is closed to form a ring. The manufacturing method of the pyrazole derivative or its salt expressed with the general formula

【化 18】

**[COMPOUND 18]**



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ は前記の定義と同じ基をそれぞれ示す。〕で表されるピラゾール誘導体またはその塩の製造方法。

[In the formula,  $R^1$ ,  $R^2$ , and  $R^6$  respectively show the same group as the above-mentioned definition.

**【請求項 14】**

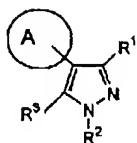
一般式

**[CLAIM 14]**

The anti-herpes agent which uses as an active ingredient the pyrazole derivative or its pharmacologically acceptable salt expressed with general formula

**【化 19】**

**[COMPOUND 19]**



〔式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を、 $R^1$ は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環を、 $R^2$ は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基を、 $R^3$ は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基をそれぞれ示す。〕で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする抗ヘルペス剤。

[In the formula, ring A is the aromatic ring which may have one or more hetero atoms and may have one or more substituents, or the fused ring which may have the 1-or more hetero atom and may have the 1-or more substituent.  $R^1$  is the aromatic ring which may have the lower alkyl group or the 1-or more hetero atom, and may have the 1-or more substituent.  $R^2$  is a hydrogen atom, a lower alkyl group, or the protecting group of an amino group.  $R^3$  each shows a hydrogen atom, a halogen atom, or a lower alkyl group.].

## 【発明の詳細な説明】

## [DETAILED DESCRIPTION OF INVENTION]

【0001】

[0001]

## 【産業上の利用分野】

本発明は、抗ヘルペスウイルス剤として有用な新規ピラゾール誘導体またはその塩、およびそれらの製造方法などに関する。

## [INDUSTRIAL APPLICATION]

This invention relates to a novel pyrazole derivative or its salt useful as an anti-Herpesvirus agent, and production methods of these, etc.

【0002】

[0002]

## 【従来技術】

（発明の背景）ウイルスは、DNAまたはRNAをゲノムとする特殊な寄生体である。自己の遺伝子を発現、複製するのに宿主の遺伝装置の一部を利用するため、特定の宿主細胞内でのみ増殖が可能である。もちろんほとんどの真核生物が広範なウイルスの感染を受ける。ヒトにおいても風邪や麻疹から癌やAIDSまでウイルスが感染して引き起こす病気は非常に多い。その中でもヘルペス群ウイルスは、ヒトに生後感染し、一生持続する潜伏感染を起こす。ヘルペス群ウイルスは直径120～200nmの宿主細胞由来の脂質エンベロープに包まれた球形ウイルスで、線状二重鎖DNAを遺伝子に持っている。ヒトに感染するヘルペスウイルス科のウイルスは、現在、単純ヘルペスウイルス(Herpes simplex virus)1型(HSV-1)、2型(HSV-2)、ヒトサイトメガロウイルス(Human

## [PRIOR ART]

<The background of invention> A virus is special parasite which makes DNA or RNA a genome.

It utilizes for expressing and reproducing one's own gene one part of the heredity apparatus of a host. Therefore, proliferation is possible only by specific host intracellular.

Of course, almost all eukaryotes receive an infection of an extensive virus.

As for human, there is many illnesses which are caused by virus infects, from cold or the rubeola to cancer or AIDS.

The after the birth infection of the herpes group virus is carried out also in it at a human.

The latent infection sustained throughout life is generated.

The herpes group virus is a globular form virus wrapped by the lipid envelope derived a host cell with a diameter of 120-200 nm, and has linear double chain DNA in the gene.

As the virus of the Herpesviridae infected with a human, currently, 6 kinds of Herpes simplex virus 1 type (HSV-1), 2 type (HSV-2), Human cytomegalovirus;HCMV, Varicella-zoster virus;VZV, EB virus (Epstein-Barr virus), Human B-lymphotropic virus are known.

cytomegalovirus;HCMV)、水痘-  
帯状疱疹ウイルス(Varicella-  
zoster virus;VZV)、EBウイルス  
(Epstein-Barr virus)、ヒトB  
リンパ球指向性ウイルス  
(Human B-lymphotropic virus)  
の6種類が知られている。

【0003】

特にHSV-1, 2は最もヒトでよく見られるウイルスで、1型は主に口唇、眼、皮膚に発病するので口唇型と呼ばれ、2型は主に外陰部や尿道に病変を生ずるので性器型と呼ばれる。通常、初感染は1～4歳の小児期で起こるが、大部分は不顕性である。新生児で初感染すると母体が抗体保有者の時は不顕性だが、肝炎、副腎炎を主とする全身感染、髄膜脳炎、血小板減少性紫斑病、肝脾腫を起こす。小児期初感染では、急性疱疹性菌齦口内炎、上下気道感染、疱疹性ひょう疽、陰門腫炎、カポジ型ヘルペス湿疹、髄膜脳炎、肝炎、角膜炎などを起こす。成人期初感染ではカポジ型ヘルペス湿疹、髄膜脳炎、上下気道感染、角膜炎、全身感染、激症口内炎、肝炎、疱疹性ひょう疽、神経痛、顔面神経麻痺、陰部ヘルペス症、亜急性髄膜炎などが見られる。ヘルペスウイルスは初感染後、主に神経節で潜伏感染する。HSVの場合、健康人でもちょっとした疲れや体調の変化で口唇ヘルペス、性器ヘルペス、角膜ヘルペスを繰り返す。特に近年、日本においても一般化してきた骨髄移植、腎移植などの臓器移植のために免疫抑制を受けている

[0003]

Particularly HSV-1,2 is a virus often most seen by the human. Since 1 type appears in mouth and lips, eyes, and the skin mainly, it is called a mouth and lips type. Since 2 type mainly produces a lesion in the vulva or the urethra, it is called genitalia type.

A primary infection happens in the childhood of 1-4 years old usually.

However, most is inapparent.

When the neonate is primarily infected, it is inapparent when a mother is the antibody carrier. A main-in hepatitis and adrenalitis whole body infection, the meningoencephalitis, the thrombocytopenia property purpura, and a splenohepatomegaly are generated.

In the primary\_infection\_of\_childhood, an acute herpetic gingivostomatitis and upper and lower respiratory tract infection, the herpetic whitlow, the vulva vaginitis, Kaposi's\_varicelliform\_eruption, the meningoencephalitis, a hepatitis, the karatitis, etc. are generated.

As for the primary\_infection\_of\_adulthood, Kaposi's\_varicelliform\_eruption, the meningoencephalitis, a upper and lower respiratory tract infection, the karatitis, a whole body infection, the fulminant disease stomatitis, a hepatitis, the herpetic whitlow, a neuralgia, a facial paralysis, a pubic part herpes disease, a subacute meningitis, are seen.

The latent infection of the Herpesvirus mainly happens in the ganglion after a primary infection.

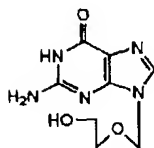
In HSV, even a health human also repeats mouth and lips herpes, genitalia herpes, and cornea herpes by a little fatigue or change of condition.

患者では、通常健康な状態では感染しえない、あるいは活性化することの少ないウイルス感染症が発症する。例えば重症の口唇ヘルペスの再発などがあり、時に後尾部、食道の潰瘍などに発展する。

〈従来の技術〉これに対し、従来はウイルスのゲノムの複製などを阻害することにより、その増殖を抑えるべく、抗ヘルペス剤として核酸誘導体が用いられていた。例えば特公昭56-33396号公報に開示される以下の式

【0004】

【化20】



【0005】

で表されるアシクロビル（ACV）がその代表化合物であり、現在も第一選択薬とされている。その他、6-アミノプリン誘導体のビダラビンやACVと同様にアサイクリックな糖を持ったグアノシン誘導体であるガンシクロビルが臨床上使用されている。

Particularly in recent years, the patient who has received the immunosuppression for organ transplantations, such as the bone marrow transplantation and the renal transplantation generalized in Japan in recent years, develops the virus infectious disease which can not be infected in the healthy condition or be hardly activated. For example, there is a recurrence of a serious mouth and lips herpes. By the way, it develops into the ulcer of the back tail and an esophagus etc.

&lt;PRIOR ART&gt;

On the other hand, by obstructing the reproduction of the genome of virus, the nucleic acid derivative was conventionally used as an anti-herpes agent to restrict the proliferation. For example, as disclosed by Japanese Patent Publication No. 56-33396 gazette, the acyclovir (ACV) expressed with the following formula

[0004]

[COMPOUND 20]

[0005]

is a representative compound.

Now it is taken by the drug\_of\_first\_alternative.

In addition, like vidarabine of a 6-aminopurine derivative and ACV, ganciclovir which is a guanosine derivative having acyclic saccharide is used on clinical.

【0006】

[0006]

**【発明が解決しようとする課題】**

しかしながら、これらの薬剤においても、その効果や投与のし易さおよび安全性の点で十分でない。例えば、特公昭56-33396号公報に開示されるACVは、1) 溶解度が低く腎障害を起こすためゆっくり点滴静注する必要があること、2) 経口吸収率が悪いこと、3) 水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)に対して効果が低いこと、4) 変異原性の基礎試験である小核試験で異常が認められていること、5) 耐性株が出現していることなどの多くの欠点がある。また、ビダラビンは効果の点で十分でなく、ガンシクロビルとともに細胞毒性が強いため長期投与ができないなどの欠点があり、今後さらに増加が予想される易感染患者のヘルペスウイルス感染症に対し、さらに優れた薬剤の出現が切望されている。しかも、遺伝子本体であるDNAは全ての生物で共通しており、核酸系化合物で人体への副作用、例えば変異原性や細胞毒性など、をなくすことは困難であると考えられる。本発明者らは、これらの問題点を解決すべく非核酸系の抗ヘルペス剤の研究を鋭意重ねた結果、優れた活性および安全性を有する抗ヘルペス剤並びにその合成中間体および製造方法を見出し本発明を完成した。

**[PROBLEM ADDRESSED]**

However, in these medicines, it is not enough in respect of the effect, the ease of administration, and safety.

For example, ACV disclosed in Japanese Patent Publication No. 56-33396 gazette, 1) Since solubility generates a renal disease low, drip infusion is needed slowly. 2) An oral absorption factor is bad. 3) An effect is low to a varicella varicella-zoster virus (VZV). 4) Abnormality is observed by the paranucleus examination which is a basic examination of a mutagenicity. 5) The resistant strain has appeared. There are many faults above.

Moreover, vidarabine is not sufficient in effect. Since a cytotoxicity is strong with a ganciclovir, there is a fault of being not capable of a long-term administration.

It is anxious for the advent of the medicine which was further excellent, to the Herpesvirus infectious disease of the easily infected patient which is expected to increase more in the future.

And, DNA which is a gene main body is common by all organisms. About a nucleic acid compound, it is considered to be difficult to eliminate the adverse reaction to a human body, for example, a mutagenicity, a cytotoxicity, etc.

The present inventors accumulated zealously research of the anti-herpes agent of a nonnuclear acid system that these problems should be solved.

As a result, it found out the anti-herpes agent, its synthetic intermediate with an excellent activity and the manufacturing method. This invention was completed.

【0007】

[0007]

【課題を解決するための手段】  
すなわち本発明は一般式

**[SOLUTION OF THE INVENTION]**

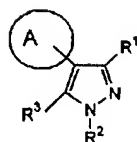
That is, this invention relates to the pyrazole derivative or the its salt expressed with a general formula

【0008】

[0008]

【化21】

[COMPOUND 21]



【0009】

[0009]

〔式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を、R<sup>1</sup>は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環を、R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基を、R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基をそれぞれ示す。〕で表されるピラゾール誘導体またはその塩、このピラゾール誘導体の合成中間体である一般式

[In the formula, ring A is the aromatic ring which may have one or more hetero atoms and may have one or more substituents, or the fused ring which may have the 1-or more hetero atom and may have the 1-or more substituent. R<sup>1</sup> is the aromatic ring which may have the lower alkyl group or the 1-or more hetero atom, and may have the 1-or more substituent. R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, a lower alkyl group, or the protecting group of an amino group. R<sup>3</sup> respectively shows a hydrogen atom, a halogen atom, or a lower alkyl group. ], the compound or its salt which is the synthetic intermediate of this pyrazole derivative expressed with general formula

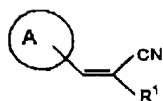


【0010】

[0010]

【化22】

[COMPOUND 22]



【0011】

[0011]

〔式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を、R<sup>1</sup>は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩、およびこれらの製造方法並びに抗ヘルペス剤としてのその用途に関する。

[In the formula, ring A is the aromatic ring which may have one or more hetero atoms and may have one or more substituents, or the fused ring which may have the 1-or more hetero atom and may have the 1-or more substituent. R<sup>1</sup> respectively shows the aromatic ring which may have the lower alkyl group or the 1-or more hetero atom, and may have the 1-or more substituent.], and these manufacturing methods, and the application as an anti-herpes agent.

【0012】

[0012]

以下本明細書に記載された用語などについて説明する。環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を示す。ヘテロ原子とは、具体的には酸素原子、硫黄原子、窒素原子などが挙げられるが、その他にもリン、砒素、アンチモン、ケイ素、

The vocabulary indicated by this description below is demonstrated.

Ring A is the aromatic ring which may have the 1-or more hetero atom and may have the 1-or more substituent, or the fused ring which may have the 1-or more hetero atom and may have the 1-or more substituent.

As a hetero atom, an oxygen atom, a sulfur atom, a nitrogen atom, etc. are mentioned specifically.

However, in addition to this, there are a phosphorus, an arsenic, antimony, a silicon, germanium, tin, a lead, a boron, mercury, etc.

Preferably, an oxygen atom, a sulfur atom,

ゲルマニウム、スズ、鉛、ホウ素、水銀などがある。好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子が挙げられる。

and a nitrogen atom are mentioned.

**[0013]**

置換基とは、具体的には例えば、水酸基；チオール基；ニトロ基；モルホリノ基；チオモルホリノ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；ニトリル基；アジド基；ホルミル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などのアルキル基；ビニル基、アリル基、プロペニル基などのアルケニル基；エチニル基、ブチニル基、プロパルギル基などのアルキニル基、低級アルキル基に対応するメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基などのハロゲノアルキル基；ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などのヒドロキシアルキル基；グアニジノ基；ホルムイミドイル基；アセトイミドイル基；カルバモイル基；チオカルバモイル基；カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基などのカルバモイルアルキル基；メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基などのアルキルカルバモイル基；カルバミド基；アセチル基などのアルカノイル基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基などのアル

**[0013]**

As substituents, specifically, for example, a hydroxyl group;  
 Thiol group;  
 Nitro group;  
 Morpholino group;  
 Thio morpholino group;  
 Halogen atoms, such as a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, and an iodine atom; Nitrile group;  
 Azide group;  
 Formyl group;  
 Alkyl groups, such as a methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, and a butyl group;  
 Alkenyl groups, such as a vinyl group, an allyl group, and a propenyl group;  
 Alkoxy groups, such as alkynyl groups, such as an ethynyl group, a butynyl group, and a propargyl group, the methoxy group corresponded in a lower alkyl group, an ethoxy group, a propoxy group, and a butoxy group;  
 Halogeno alkyl groups, such as a fluoro methyl group, a difluoro methyl group, a trifluoromethyl group, and a fluoro ethyl group : Hydroxyalkyl groups, such as a hydroxymethyl group, a hydroxyethyl group, and a hydroxy propyl group;  
 Guanidino group;  
 Formimidoyl group;  
 Acetoimidoyl group;  
 Carbamoyl group;  
 Thio carbamoyl group;  
 Carbamoyl alkyl groups, such as a carbamoyl methyl group and a carbamoyl ethyl group;  
 Alkyl carbamoyl groups, such as a methyl carbamoyl group and a dimethyl carbamoyl group; Carbamide group; Alkanoyl group; amino groups, such as an acetyl group; Alkylamino groups, such as a methyl amino group, an ethylamino group, and an isopropyl amino group;

キルアミノ基；ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基などのジアルキルアミノ基；アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基などのアミノアルキル基；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基；メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、プロポキシカルボニルエチル基などのアルコキシカルボニルアルキル基；メチルオキシメチル基、メチルオキシエチル基、エチルオキシメチル基、エチルオキシエチル基などのアルキルオキシアルキル基；メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、エチルチオメチル基、エチルチオエチル基などのアルキルチオアルキル基；アミノメチルアミノメチル基、アミノエチルアミノメチル基などのアミノアルキルアミノアルキル基；メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基などのアルキルカルボニルオキシ基；オキシメチル基、ベンジルオキシエチルオキシエチル基などのアリーラルコキシアルコキシアルキル基；ヒドロキシエチルオキシメチル基、ヒドロキシエチルオキシエチル基などのヒドロキシアリコキシアルキル基；ベンジルオキシメチル基、ベンジルオキシエチル基、ベンジルオキシブ

Dialkyl amino groups, such as a dimethylamino group, a methyl ethyl amino group, and a diethylamino group;

Aminoalkyl groups, such as an aminomethyl group, an amino ethyl group, and an aminopropyl group;

Carboxy group;

Alkoxy carbonyl groups, such as a methoxycarbonyl group, an ethoxycarbonyl group, and a propoxy carbonyl group; Alkoxy carbonylalkyl groups, such as a methoxycarbonyl methyl group, an ethoxycarbonyl methyl group, a propoxy carbonyl methyl group, a methoxycarbonyl ethyl group, an ethoxycarbonyl ethyl group, and a propoxy carbonyl ethyl group;

Alkyl oxyalkyl groups, such as a methyl oxy methyl group, a methyl oxyethyl group, an ethyloxy methyl group, and an ethyloxy ethyl group;

Alkylthio alkyl groups, such as a methylthio methyl group, a methylthio ethyl group, an ethylthio methyl group, and an ethylthio ethyl group;

Alkyl carbonyloxy groups, such as aminoalkyl aminoalkyl group; methyl carbonyloxy groups, such as an aminomethyl aminomethyl group and an amino ethyl aminomethyl group, an ethyl carbonyloxy group, and an isopropyl carbonyloxy group;

Aryl alkoxy alkoxy alkyl groups, such as an oxy methyl group and a benzyloxy ethyloxy ethyl group; Aryl alkoxy alkyl groups, such as hydroxy alkoxy alkyl group; benzyloxy methyl groups, such as a hydroxyethyl oxy methyl group and a hydroxyethyl oxyethyl group, a benzyloxy ethyl group, and a benzyloxy propyl group;

Quaternary ammonio groups, such as a trimethyl ammonio group, a methyl ethyl methyl ammonio group, and a triethyl ammonio group;

Cycloalkyl groups, such as a cyclopropyl group, a cyclo butyl group, a cyclopentyl group, and a cyclohexyl group; Cycloalkenyl groups, such as a cyclo propenyl group, a cyclo butenyl group, a cyclo pentenyl group, and a cyclohexenyl group; Aryl groups, such as a phenyl group, a pyridinyl group, a thienyl group, a furyl group,

ロピル基などのアリールアルコキシアルキル基；トリメチルアンモニオ基、メチルエチルメチルアンモニオ基、トリエチルアンモニオ基などの第四級アンモニオ基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などのシクロアルキル基；シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基などのシクロアルケニル基；フェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基などのアリール基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基などのアルキルチオ基；フェニルチオ基、ピリジニルチオ基、チエニルチオ基、フリルチオ基、ピロリルチオ基などのアリールチオ基；ベンジル基、トリチル基、ジメトキシトリチル基などのアリール低級アルキル基；スルホニル基、メシル基、p-トルエンスルホニル基などの置換スルホニル基；ベンゾイル基などのアリロイル基；フルオロフェニル基、ブロモフェニル基などのハロゲンアリール基；メチレンジオキシ基などのオキシアルコキシ基等を挙げることができる。1以上の置換基を有していてもよいとは、これら基を任意に組み合わせて有していてもよいことを意味し、例えば水酸基、チオール基、ニトロ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ハロゲン原子、ニトリル基、アジド基、ホルミル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、ス

and a pyrrolyl group;

Alkylthio groups, such as a methylthio group, an ethylthio group, a propylthio group, and a butylthio group;

Arylthio groups, such as a phenylthio group, a pyridinyl thio group, a thienyl thio group, a furyl thio group, and a pyrrolyl thio group; Aryl lower alkyl groups, such as a benzyl group, a trityl radical, and a dimethoxy trityl radical;

Substituted sulfonyl groups, such as a sulfonyl group, a mesyl group, and p-tosyl group;

Aryloyl groups, such as a benzoyl; Halogeno aryl groups, such as a fluorophenyl group and a bromo phenyl group; Oxy alkoxy groups, such as a methylene di oxy group can be mentioned.

That it may have 1-or more substituent means that it may have these groups in an arbitrary combination. For example, alkyl group which it substituted by a hydroxyl group, a thiol group, a nitro group, a morpholino group, a thio morpholino group, a halogen atom, a nitrile group, an azide group, a formyl group, an amino group, the alkylamino group, the dialkyl amino group, the carbamoyl group, the sulfonyl group; Alkenyl group;

Alkynyl group;

Alkoxy group are contained in this invention.

ルホニル基などで置換されたアルキル基；アルケニル基；アルキニル基；アルコキシ基なども本願発明中に含まれる。

**【0014】**

環 A としての具体例を挙げると、1 以上の置換基を有していてもよい、ベンゼン、ピリジン、チオフェン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、インドール、イソインドール、インダゾール、クロメン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、ナフチリジン、フタラジン、プリン、プテリジン、チエノフラン、イミダゾチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾール、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、ピリドピリミジンなどを挙げることができる。好ましくはベンゼン、ピリジン、チオフェン、チアゾール、チアジアゾール、イミダゾール、ピリミジン、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン、プリンなどが挙げられる。

**【0015】**

さらに、環 A が 5 員環と 6 員環の縮合環である場合を、具体的

**[0014]**

If the example as ring A is given, benzene, a pyridine, a thiophene, furan, a pyrrole, an oxazole, an isoxazole, a thiazole, an isothiazole, an imidazole, a triazole, a pyrazole, a furazan, a thiadiazole, oxadiazole, a pyridazine, pyrimidine, a pyrazine, pentalene, an indene, naphthalene, azulene, indole, an isoindole, indazole, chromene, a quinoline, isoquinoline, a cinnoline, a quinazoline, a quinoxaline, naphthyridine, a phthalazine, a purine, pteridine, thieno furan, imidazo thiazole, benzofuran, a benzothiophene, a benzoxazole, a benz thiazole, a benz thiadiazole, benzimidazole, imidazo pyridine, a pyrrolo pyridine, pyrrolo pyrimidine, pyrido pyrimidine, which may have one or more substituents are can be mentioned.

Preferably, benzene, a pyridine, a thiophene, a thiazole, a thiadiazole, an imidazole, pyrimidine, benzimidazole, imidazo pyridine, a purine are mentioned.

**[0015]**

Furthermore, specifically illustrating the case where ring A is the fused ring of a five-

に例示するとチオフエン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、オキサジアゾールなどとベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンなどとの縮合環が挙げられ、例えばインデン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾール、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、プリンなどが挙げられる。

#### 【0016】

R<sup>1</sup> は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環を示す。低級アルキル基とは、具体的には炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、i-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメ

membered ring and a six-membered ring, fused rings, such as a thiophene, furan, a pyrrole, an oxazole, an isoxazole, a thiazole, an isothiazole, an imidazole, a triazole, a pyrazole, a furazan, a thiadiazole, oxadiazole, etc. benzene, a pyridine, a pyridazine, pyrimidine, and a pyrazine, are mentioned.

For example, an indene, indole, an isoindole, a benzofuran, a benzothiophene, a benzoxazole, a benz thiazole, a benz thiadiazole, benzimidazole, imidazo pyridine, a pyrrolo pyridine, pyrrolo pyrimidine, a purine, etc. are mentioned.

#### [0016]

R1 shows the aromatic ring which may have the lower alkyl group or the 1-or more hetero atom, and may have the 1-or more substituent.

As a lower alkyl group, specifically, a straight or branched alkyl group of 1-6C, for example, a methyl group, an ethyl group, n-propyl group, i-propyl group, n-butyl group, i-butyl group, sec-butyl group, t-butyl group, n-pentyl group, i-pentyl group, sec-pentyl group, t-pentyl group, a neopentyl group, 1-methylbutyl group, 2-methylbutyl group, 1,1-dimethyl propyl group, 1,2-dimethyl propyl group, n-hexyl group, i-hexyl group, 1-methyl pentyl group, 2-methyl pentyl group, a 3-methyl pentyl group, 1,1-dimethyl butyl group, 1,2-dimethyl butyl group, 2,2-dimethyl butyl group, 1,3-dimethyl butyl group, 2,3-dimethyl butyl group, 3,3-dimethyl butyl group, 1-ethyl butyl group, 2-ethyl butyl group, 3-ethyl butyl group, 1,1,2-trimethyl propyl group, 1,2,2-trimethyl propyl group, a 1-ethyl-1-methylpropyl group, 1-ethyl-2-methylpropyl group, a hexyl group, etc. are mentioned.

Preferably, a methyl group, an ethyl group, n-propyl group, i-propyl group, n-butyl group, i-

チルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、3-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、ヘキシル基などを意味する。好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基などが挙げられる。

butyl group, sec-butyl group, t-butyl group, etc. are mentioned.

#### 【0017】

このR<sup>1</sup>についてのヘテロ原子および置換基に関する定義は前記と同様である。従って、R<sup>1</sup>における芳香環を具体的に挙げると、1以上の置換基を有していてもよい、ベンゼン、ピリジン、チオフェン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンなどを挙げることができる。

#### [0017]

The definition about the hetero atom about this R1 and a substituent is the same as that of above-mentioned.

Therefore, illustrating the aromatic ring in R1 specifically, benzene which may have one or more substituents, a pyridine, a thiophene, furan, a pyrrole, an oxazole, an isoxazole, a thiazole, an isothiazole, an imidazole, a triazole, a pyrazole, a furazan, a thiadiazole, a pyridazine, pyrimidine, a pyrazine, etc. can be mentioned.

#### 【0018】

さらに具体的に、R<sup>1</sup>における1以上の置換基を有していてもよい芳香環基を例示すると、2-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル

#### [0018]

Further specifically, illustrating the aromatic ring group which may have one or more substituents in R1, 2-fluorophenyl group, 4-fluorophenyl group, 2,4-difluoro phenyl group, 2-bromophenyl group, 4-bromophenyl group, 2-chlorophenyl group, 4-chlorophenyl group, 2-aminophenyl group, 4-aminophenyl group, 2-nitrophenyl group, 4-nitrophenyl group, 2-dimethyl aminophenyl group, 4-dimethyl aminophenyl group, 2-methoxyphenyl group, 4-methoxyphenyl group, 2-thienyl group, 2-pyridyl group, an N-methyl-2-pyrrolyl group, etc. can be mentioned.

基、2-ジメチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-チエニル基、2-ピリジル基、N-メチル-2-ピロリル基などを挙げることができる。

#### [0019]

R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基を示す。低級アルキル基に関する定義は前記と同様である。アミノ基の保護基とは、具体例を挙げると、通常、有機合成上アミノ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、たとえばホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置換または非置換の低級アルカノイル基；ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基などの置換または非置換の低級アルコキシカルボニル基；メチル基、t-ブチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、トリチル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基、ピバロイルオキシメチル基などの置換低級アルキル基；トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基などの置換シリル基；トリメチルシリルメトキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリルメトキシメチル基、t-ブチルジ

#### [0019]

R<sup>2</sup> shows a hydrogen atom, a lower alkyl group, or the protecting group of an amino group.

The definition about a lower alkyl group is the same as that of above-mentioned.

Taking an example, the protecting group of an amino group may be any group as long as it is a group usually known as a protecting group of an amino group in an organic synthesis. It is not limited particularly.

However, for example, (un)substituted lower alkanoyl groups, such as a formyl group, an acetyl group, a chloro acetyl group, a dichloro acetyl group, a propionyl group, a phenyl acetyl group, a phenoxy acetyl group, and a thienyl acetyl group; (un)substituted lower alkoxy carbonyl groups, such as a benzyloxycarbonyl group, a t-butoxycarbonyl group, and p-nitro benzyloxycarbonyl group;

Substituted lower alkyl groups, such as a methyl group, t-butyl group, 2,2,2-trichloro ethyl group, a trityl radical, p-methoxy benzyl group, p-nitro benzyl group, a diphenyl methyl group, and a pivaloyl oxy methyl group;

Substituted silyl groups, such as a trimethyl silyl group and t-butyl dimethyl silyl group; Substituted silyl alkoxy alkyl groups, such as a trimethyl silyl methoxy methyl group, a trimethyl silyl ethoxymethyl group, t-butyl dimethyl silyl methoxy methyl group, and t-butyl dimethyl silyl ethoxymethyl group;

(un)substituted benzylidene groups, such as a benzylidene group, a salicylidene group, p-nitro benzylidene group, m-chloro benzylidene group, a 3,5-di(t-butyl)-4-hydroxy benzylidene group, and 3,5-di(t-butyl) benzylidene group, etc. can be mentioned.

Desorption of these protecting groups can be



メチルシリルエトキシメチル基などの置換シリルアルコキシアルキル基；ベンジリデン基、サリチリデン基、p-ニトロベンジリデン基、m-クロルベンジリデン基、3,5-ジ(t-ブチル)-4-ヒドロキシベンジリデン基、3,5-ジ(t-ブチル)ベンジリデン基などの置換または非置換のベンジリデン基などを挙げることができる。これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

**【0020】**

R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を示す。ハロゲン原子とは具体的には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。また、低級アルキル基に関する定義は前記と同様である。

**【0021】**

塩としては種類は限定されないがたとえばフッ化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩；酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、蓚酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸の付加塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、タウリン塩などの有機ス

done by conventional methods, such as hydrolysing and reduction, depending on the used kind of protecting group.

**[0020]**

R<sup>3</sup> shows a hydrogen atom, a halogen atom, or a lower alkyl group.

As a halogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom, etc. are mentioned specifically.

Moreover, the definition about a lower alkyl group is the same as that of above-mentioned.

**[0021]**

A kind is not limited as a salt. However, for example, added salt of inorganic acids, such as a hydrofluoric acid salt, hydrochloride, a sulfate, nitrate, a perchlorate, a phosphate, carbonate, bicarbonate, hydrobromide, and the iodination hydrogen acid salt; Added salt of organic carboxylic acids, such as acetate, maleate, a fumaric acid salt, an oxalic acid salt, lactate, tartrate, and trifluoro acetate;

Added salt of organic sulfonic acids, such as a methane sulfonate, a trifluoromethane sulfonate, an ethane sulfonate, the hydroxy methane sulfonate, the hydroxy ethane sulfonate, a benzenesulfonate, a toluene sulfonate, and a taurine salt;

Added salt of amines, such as a trimethylamine salt, a triethylamine salt, a pyridine salt, a procaine salt, a picoline salt, a dicyclohexylamine salt, N,N'-dibenzyl

ルホン酸の付加塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチルアミノ）メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンの付加塩；ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属の付加塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属の付加塩；アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げることができる。薬理的に許容される塩とは、医薬の製造において通常用いられる慣用的なものを意味する。

#### 【0022】

従って、本願ピラゾール誘導体またはその塩の具体例としては、6-（3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン、3-クロロ-6-（3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン、1-メチル-6-〔3-（4-メトキシフェニル）-1H-ピラゾール-4-イル〕ベンズイミダゾール、1-メチル-6-〔3-（2, 4-ジフルオロフェニル）-1H-ピラゾール-4-イル〕ベンズイミダゾールまたは2-〔3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕

ethylenediamine salt, N-methyl glucamine salt, a diethanolamine salt, a triethanolamine salt, a tris (hydroxy methyl amino) methane salt, and a phenethyl benzylamine salt; Added salt of alkali metals, such as a sodium salt and a potassium salt;

Added salt of alkaline earth metals, such as a magnesium salt and a calcium salt; and the added salt of amino acids, such as an arginine salt, a lysine salt, a serine salt, a glycine salt, an aspartic acid salt, and a glutamate, etc. can be mentioned.

A pharmacologically acceptable salt means the common use-object generally used in medicinal manufacture.

#### [0022]

Therefore, as an example of this application pyrazole derivative or its salt, imidazo 6-(3-methyl- 1H- pyrazole- 4-yl) [1,2-a] pyridine, imidazo 3- chloro- 6-(3- methyl- 1H- pyrazole- 4-yl) [1,2-a] pyridine, 1- methyl- 6- [3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole- 4-yl] benzimidazole, 1- methyl- 6-[3- (2,4- difluoro phenyl)- 1H- pyrazole- 4-yl] benzimidazole, a 2-[3- phenyl- 1H- pyrazole- 4-yl]-9-methyl purine, or its salt can be mentioned.

ー9ーメチルプリンまたはその塩などを挙げることができる。

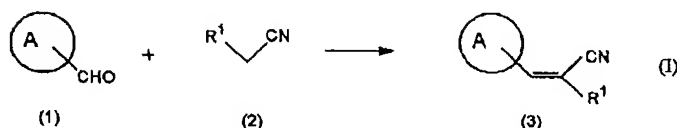
## 【0023】

また、本発明には化合物の構造上生ずる立体異性体、光学異性体および互変異性体のすべてが含まれる。

## 【0024】

次に以下の一般式で表される本発明化合物の製造方法について説明する。一般式

## 【化23】



## 【0025】

〔式中、環A、R<sup>1</sup>は前記の定義と同じである。〕で表される行程(1)は、本発明化合物たるピラゾール誘導体の合成に有用な中間体であるオレフィン化合物(3)を誘導するルートである。この反応は、反応を阻害しない溶媒中で、化合物(2)をナトリウムメチラートなどの塩基の存在下に化合物(1)と反応させることにより行うことができる。反応温度は化合物の反応性により異なるが、通常氷冷下から100℃の間で行うことができる。

## 【0026】

塩基としての具体例を挙げる

## [0023]

Moreover, all of the stereoisomers produced on the structure of a compound, optical isomers, and tautomers are contained in this invention.

## [0024]

Next the manufacturing method of this invention compound expressed with the following general formulas is demonstrated.

The process (1) expressed with general formula

## [COMPOUND 23]

## [0025]

[In the formula, ring A and R<sup>1</sup> are the same as that of the above-mentioned definition.

] is the route which induces olefin compound (3) which is a useful intermediate to synthesis of the pyrazole derivative which is this invention compound.

This reaction can be done by reacting compound (2) with compound (1) in the presence of bases, such as a sodium methylate, in the solvent which does not obstruct reaction.

The reaction temperature depends on reactivity of a compound.

However, it can generally carry out from ice cooling to 100 degree C.

## [0026]

If the example as a base is given Any thing may

と、通常、有機合成上塩基として知られているものであればいかなるものでもよく特に限定されないが、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、*t*-ブトキシカリウム、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルピペリジン、*N*, *N*-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデカ-7-エン (DBU)、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ブチルリチウム、ナトリウムメチラート、カリウムメチラート、ナトリウムエチラートなどのナトリウムまたはカリウムアルコラート等が挙げられる。

【0027】

また、一般式

【化24】

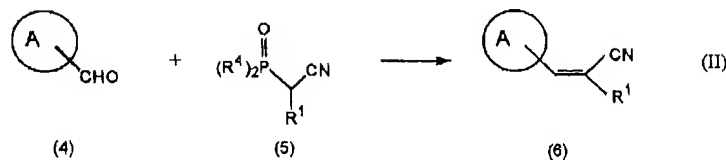
be used as long as it is usually known as an organic synthesis top base. It is not limited particularly.

However, for example, sodium or potassium alcoholates, such as sodium carbonate, sodium hydrogencarbonate, potassium carbonate, sodium hydride, a potassium hydride, *t*-butoxy potassium, a pyridine, a dimethylamino pyridine and trimethylamine, triethylamine, *N,N*-diisopropyl ethylamine, *N*-methyl morpholine, *N*-methyl pyrrolidine, *N*-methyl piperidine, *N,N*-dimethylaniline, 1,8- diazabicyclo [5, 4, 0] undeca- 7- ene (DBU), a pyridine, 4-dimethylamino pyridine, picoline, lutidine, a quinoline, isoquinoline, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide, a butyl lithium, a sodium methylate, potassium methylate, sodium ethylate, etc. are mentioned.

【0027】

Moreover, by the process (II) expressed with a general formula

[COMPOUND 24]



**【0028】**

〔式中、環A、R<sup>1</sup>は前記の定義と同じである。R<sup>4</sup>は低級アルコキシ基を示す。〕で表される行程(II)によっても、本発明化合物たるピラゾール誘導体の合成に有用な中間体を合成することができる。これは、反応を阻害しない溶媒中、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下に化合物(5)を化合物(4)と反応させることにより、化合物(4)にシアノメチレン-R<sup>1</sup>単位を導入し、オレフィン化合物(6)を誘導するルートである。

**【0029】**

ここで、R<sup>4</sup>の低級アルコキシ基とは、前記の低級アルキル基に対応するものであり、具体的には、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルコキシ基をいい、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1,1-ジメチルプロポキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、i-ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、2,3-

**[0028]**

[In the formula, ring A and R<sup>1</sup> are the same as that of the above-mentioned definition. R<sup>4</sup> shows a lower alkoxy group.], a useful intermediate is also compoundable to synthesis of the pyrazole derivative which is this invention compound.

This is the route in which a compound (5) is made to react with a compound (4) in the presence of bases, such as sodium hydride, in the solvent which does not obstruct reaction. A cyano methylene- R<sup>1</sup> unit is introduced to a compound (4).

An olefin compound (6) is derived.

**[0029]**

Here, with the lower alkoxy group of R<sup>4</sup>, it corresponds to the above-mentioned lower alkyl group.

Specifically, the straight or branched alkoxy group of 1-6C is said. For example, a methoxy group, an ethoxy group, n-propoxy group, i-propoxy group, n-butoxy group, i-butoxy group, sec-butoxy group, t-butoxy group, n-pentyl oxy group, i-pentyl oxy group, sec-pentyl oxy group, t-pentyl oxy group, a neopentyl oxy group, 1-methyl butoxy group, 2-methyl butoxy group, 1,1-dimethyl propoxy group, 1,2-dimethyl propoxy group, n-hexyloxy group, i-hexyloxy group, 1-methyl pentyl oxy group, 2-methyl pentyl oxy group, a 3-methyl pentyl oxy group, 1,1-dimethyl butoxy group, 1,2-dimethyl butoxy group, 2,2-dimethyl butoxy group, 1,3-dimethyl butoxy group, 2,3-dimethyl butoxy group, 3,3-dimethyl butoxy group, 1-ethyl butoxy group, 2-ethyl butoxy group, 1,1,2-trimethyl propoxy group, 1,2,2-trimethyl propoxy group, 1-ethyl-1-methyl propoxy group, a 1-ethyl-2-methyl propoxy group, etc. are mentioned.

ジメチルブトキシ基、3,3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1,1,2-トリメチルプロポキシ基、1,2,2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基などが挙げられる。

【0030】

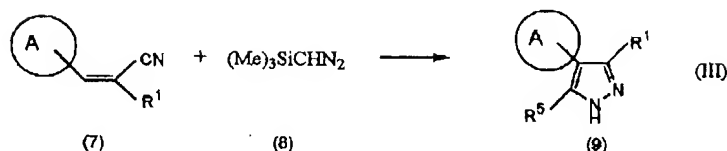
一般式

【化25】

[0030]

The process (III) expressed with general formula

[COMPOUND 25]



【0031】

〔式中、環A、R<sup>1</sup>は前記定義と同じである。R<sup>5</sup>は水素原子またはトリメチルシリル基をそれぞれ示す。〕で表される行程(III)は、上記行程(I)、(II)により得られたオレフィン化合物を閉環するルートである。この反応は、例えば反応を阻害しない溶媒中でトリメチルシリルジアゾメタン(8)を約-78℃に冷却下、n-ブチルリチウムなどの塩基を加え、ここに化合物(7)を加えることにより行うことができる。R<sup>5</sup>のトリメチルシリル基の除去は、通常のシリル基が脱離する条件で行うことができ、例えば、1Mテトラブチルアンモニウム

[0031]

[In the formula, ring A and R<sup>1</sup> are the same as that of the above-mentioned definition.

R<sup>5</sup> each shows a hydrogen atom or a trimethyl silyl group.]

, is the route which carries out ring closure of the olefin compound obtained by an above processes (I) and (II).

This reaction can be done by adding bases, such as n-butyl lithium, while cooling a trimethyl silyl diazomethane (8) at approximately -78 degree C in the solvent which does not obstruct reaction, and then adding compound (7) for example.

A removal of the trimethyl silyl group of R<sup>5</sup> can be done on the conditions which a usual silyl group desorbs. For example, a trimethyl silyl group can be removed by stirring 1M tetrabutyl ammonium fluoride at a room temperature or by heating with hydrochloric acid.

フルオライドで室温中撹拌することにより、又は塩酸で加熱することによりトリメチルシリル基を除去することができる。

【0032】

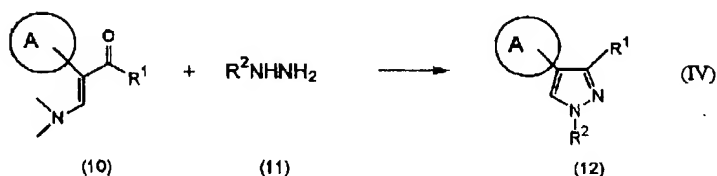
一般式

[0032]

By the process (IV) expressed with general formula

【化26】

[COMPOUND 26]



【0033】

〔式中、環A、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記定義と同じである。〕で表される行程(IV)によっても本願化合物を製造することができる。これは反応を阻害しない溶媒中で、化合物(10)をヒドラジン誘導体(11)と反応させ閉環させるルートである。

[0033]

[In the formula, ring A,  $R^1$ , and  $R^2$  are the same as that of the above-mentioned definition.], this application compound can also be produced.

This is a route which reacts compound (10) with carries out ring closure to a hydrazine derivative (11) in the solvent which does not obstruct reaction.

【0034】

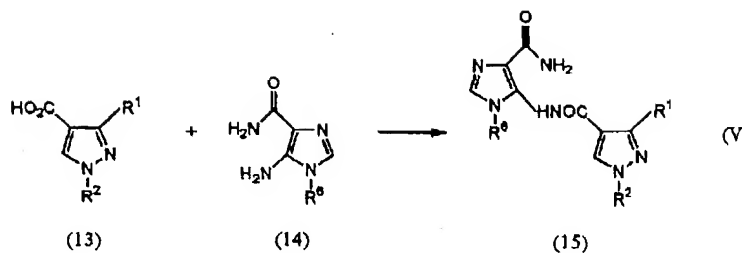
さらに一般式

[0034]

Furthermore the process (V) expressed with a general formula

【化27】

[COMPOUND 27]



## 【0035】

〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は前記定義と同じである。 $R^6$  は水素原子または低級アルキル基を示す。〕で表される行程(V)は本願ピラゾール誘導体の合成に有用な中間体であるアミド化合物(15)を誘導するルートである。この反応は、反応を阻害しない溶媒中で、化合物(13)の酸ハライド誘導体を化合物(14)と反応させることにより行うことができる。反応温度は化合物の反応性により異なるが、通常氷冷下から 100℃の間で行うことができる。

## [0035]

[In the formula,  $R^1$  and  $R^2$  are the same as that of the above-mentioned definition.  $R^6$  shows a hydrogen atom or a lower alkyl group. ] is the route which induces amide compound (15) which is an intermediate useful for synthesis of pyrazole derivative of this invention.

This reaction can be done by reacting the acid halide derivative of a compound (13) with a compound (14) in the solvent which does not obstruct reaction.

The reaction temperature changes with reactivity of a compound.

However, it can perform among 100 degree C from ice cooling usually.

## 【0036】

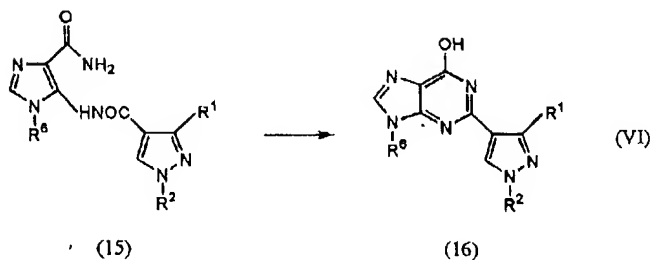
一般式

## [0036]

The process (VI) expressed with general formula

## 【化28】

## [COMPOUND 28]





**【0037】**

〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ は前記定義と同じである。〕で表される行程(VI)は上記行程(V)により得られたアミド化合物(15)を閉環しプリン誘導体(16)を誘導するルートである。この反応は、反応を阻害しない溶媒中で、化合物(15)を炭酸水素カリウムなどの塩基の存在下反応させることにより行うことができる。反応温度は化合物の反応性により異なるが、通常氷冷下から 100℃の間で行うことができる。 $R^2$ がアミノ基の保護基、特に 2-トリメチルシリルエトキシメチル基の場合は、ボロントリストリフルオロアセテートで氷冷下撹拌することにより、2-トリメチルシリルエトキシメチル基を除去することができる。

**【0038】**

上記の行程における反応は特に記載したものを除いて一般には、-78℃～150℃、好ましくは-40～50℃、より好ましくは-20～25℃の温度範囲で行うことができる。

**【0039】**

本発明で使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであって、通常有機合成上用いられているものであればいかなる溶媒でもよく特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどの低級アルコール類、エチレングリコール、グリセリンなどのポリアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、

**[0037]**

[In the formula,  $R^1$ ,  $R^2$ , and  $R^6$  are the same as that of the above-mentioned definition.

] is the route which makes amide compound (15) obtained according to the above process (V) form a ring, and induces purine derivative (16).

This reaction can be done by making compound (15) react in the presence of bases, such as potassium hydrogencarbonate, in the solvent which does not obstruct reaction.

The reaction temperature changes with reactivity of a compound.

However, it can generally carry out among 100 degree C from ice cooling.

When  $R^2$  is the protecting group of an amino group, especially 2-trimethyl silyl ethoxymethyl group, 2-trimethyl silyl ethoxymethyl group can be removed by carrying out ice cooling stir of boron tris trifluoro acetate.

**[0038]**

Except what was particularly indicated, reaction in the process above can be generally done at the temperature range of -78 degree C - 150 degree C, preferably -40-50 degree C, more preferably -20-25 degree C.

**[0039]**

Reaction is not obstructed as solvent which can be used with this invention.

Usually any solvent is sufficient as long as it is used on the organic synthesis. It is not limited particularly.

However, for example, lower alcohols, such as methanol, an ethanol, a propanol, and a butanol, Polyalcohols, such as an ethylene glycol and glycerol Ketones, such as acetone, methyl ethyl ketone, diethyl ketone, and cyclohexanone, Ether, such as diethyl ether, an isopropyl ether, tetra hydrofurane, a dioxane,

ジエチルケトン、シクロヘキサノンなどのケトン類、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、2-メトキシエタノール、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、フタル酸ジエチルなどのエステル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、モノクロルベンゼン、ニトロベンゼン、インデン、ピリジン、キノリン、コリジン、フェノールなどの芳香族類、ペンタン、シクロヘキサン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、イソオクタン、石油ベンジン、石油エーテルなどの炭化水素類、エタノールアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、アニリン、ジメチルアニリン、ベンジルアミン、トルイジンなどのアミン類、ホルムアミド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルイミダゾロン、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ヘキサメチル亜リン酸トリアミドなどのリン酸アミド類、水、その他一般に使用される溶媒などの一種もしくは二種以上の混合溶媒を挙げることがで

2-methoxy ethanol, and 1,2- dimethoxyethane, Nitriles, such as acetonitrile and a propionitrile, Ester, such as methyl acetate, an ethyl acetate, an isopropyl acetate, butyl acetate, and diethyl phthalate, Halogenated hydrocarbons, such as a dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2- dichloroethane, trichloroethylene, and tetrachloroethylene, aromatics, such as benzene, toluene, a xylene, monochloro benzene, nitrobenzene, an indene, a pyridine, a quinoline, a colidine, and a phenol, Hydrocarbons, such as a pentane, a cyclohexane, a hexane, a heptane, an octane, an isooctane, petroleum benzine, and light petroleum Amines, such as an ethanolamine, a diethylamine, a triethylamine, pyrrolidine, a piperidine, piperazine, a morpholine, aniline, dimethylaniline, a benzylamine, and toluidine, Amides, such as formamide, N-methyl pyrrolidone, N,N-dimethyl imidazolone, N,N-dimethylacetamide, and N,N-dimethylformamide, Phosphorus acid amide, such as a hexamethyl phosphoric acid triamide and a hexamethyl phosphorous acid triamide, water, and the solvent used generally alone or in combination are mentioned. Particularly the mix ratio is not limited.

き、その混合比は特に限定されない。

**【0040】**

以上の反応終了後、所望により通常の処理法によって、例えばシリカゲルまたは吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーや適当な溶媒から再結晶することにより精製することが可能である。

**【0041】**

本発明に係る抗ヘルペス剤の投与量は症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態、疾患の種類等により異なるが、通常成人1日当たり1～1000mgであり1～数回に分けて投与する。また、その投与形態も特に限定されず、通常用いられる方法により軟カプセル剤、硬カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤、内服液剤、注射剤、輸液などにより経口または非経口的に投与することができる。

**【0042】**

これら製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤等を使用することができ、常法により製剤化される。これらの成分としては例えば、動植物油（大豆油、牛脂、合成グリセライドなど）、炭化水素（流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィンなど）、エステル油（ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピルなど）、高級アル

**[0040]**

After the above reaction completions, it is purified by a usual process method depending on necessity, for example, column chromatography using silica gel or a adsorption resin or recrystallization from suitable solvent.

**[0041]**

The dosage of the anti- herpes agent based on this invention depends on kinds of the degree of the symptom, age, sex, a body weight, the administration form, and disease etc.

However, generally it is 1-1000 mg per day an adult. It divides into 1 - several times, and it administers.

Moreover, particularly the administration form is not limited, either. Usually by the method used, with a form of a soft capsule, a hard capsule agent, a tablet, a powder, a granule, an internal use liquid agent, an injection, an infusion solution, it can administer to an oral or a parenteral.

**[0042]**

For these formulating, the excipient generally used, binder, a lubricant agent, a coloring agent, a flavoring agent, and if necessary a stabilizer, an emulsifier, an absorption enhancer, a surfactant, are used.

A conventional method formulates.

As these components, For example, animal and vegetable oilss (a soy bean oil, beef tallow, synthetic glyceride, etc.), Hydrocarbons (a liquid paraffin, squalane, solid paraffin, etc.), Ester oil (a myristic acid octyl dodecyl, isopropyl myristate, etc.), Higher alcohols (a cetostearyl alcohol, behenyl alcohol, etc.), silicone resin, a silicone oil, surfactants (polyoxyethylene fatty acid ester, sorbitan fatty acid ester, glycerol fatty acid ester, polyoxyethylene sorbitan fatty acid

コール (セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコールなど)、シリコン樹脂、シリコン油、界面活性剤 (ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーなど)、水溶性高分子 (ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなど)、アルコール (エタノール、イソプロパノールなど)、多価アルコール (グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなど)、糖 (グルコース、ショ糖など)、無機粉体 (無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなど)、精製水などが挙げられる。pH調製のためには無機酸 (塩酸、りん酸など)、無機酸のアルカリ金属塩 (りん酸ナトリウムなど)、無機塩基 (水酸化ナトリウムなど)、有機酸 (低級脂肪酸、クエン酸、乳酸など)、有機酸のアルカリ金属塩 (クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウムなど)、有機塩基 (アルギニン、エタノールアミンなど) などを用いることができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤などを添加することができる。

【0043】

ester, a polyoxyethylene cure castor oil, polyoxyethylene polyoxypropylene block copolymer, etc.), water soluble polymers (a hydroxyethyl cellulose, a polyacrylic acid, a carboxy vinyl polymer, polyethyleneglycol, polyvinyl pyrrolidone, methyl cellulose, etc.), alcohols (an ethanol, isopropanol, etc.), polyhydric alcohols (glycerol, a propylene glycol, a dipropylene glycol, sorbitol, etc.), saccharide (a glucose, sucrose, etc.), inorganic fine particles (a silicic acid anhydride, magnesium aluminum silicate, aluminium silicate, etc.), a purified water, etc. are mentioned.

For pH preparation, inorganic acids (hydrochloric acid, phosphoric acid, etc.), the alkali metal salts of an inorganic acid (phosphoric acid sodium etc.), Inorganic bases (sodium hydroxide etc.), organic acids (a lower fatty acid, a citric acid, lactic acid, etc.), alkali metal salts of an organic acid (sodium citrate, sodium lactate, etc.), organic bases (arginine, ethanolamine, etc.) etc. can be used.

Moreover, preservative, an antioxidant, etc. can be added depending on the need.

[0043]

本発明化合物は、ヘルペスウイルスに対して優れた抗ウイルス作用を示し、ヘルペスウイルスが原因となって生じる感染症の治療および予防のための抗ヘルペスウイルス剤として有用な化合物である。本発明化合物の有用性を示すために本発明化合物の抗ウイルス活性を測定した。

## 【0044】

抗ヘルペスウイルス活性の測定法

抗HSV-1活性の測定はプラーク減少法により行った。24ウェルマイクロプレートに培養したVERO細胞に50から100PFUのHSV-1KOS株を吸着させる。1時間後上清を除き、0.5%のメチルセルロースを含む培地に希釈した被検物質を加え3日間培養を続ける。その後、0.25%のニュートラルレッドを加えて染色しHSV-1の感染によりできたプラークの数を計数する。なにも加えないコントロールのウェルに対しプラーク数を50%抑制する被検物質の濃度をED<sub>50</sub>とした。以下に本発明化合物の抗ヘルペスウイルス活性を示す。

## 【0045】

## 【表1】

This invention compound shows the anti-viral effect which excelled to the Herpesvirus. It is a compound useful as an anti- Herpesvirus agent for the treatment of the infectious disease which the Herpesvirus causes and produces, and prevention.

Since the usefulness of this invention compound was shown, the anti-virus activity of this invention compound was measured.

## [0044]

The measuring method of an anti- Herpesvirus activity The measurement of anti- HSV-1 activity was done by the plaque reduction method.

VERO cell cultured on 24 well micro plate is made to absorb HSV-1KOS strain of 100PFUs from 50.

A supernatant liquid is removed in 1 hour. The test agent diluted to the medium containing 0.5% of a methyl cellulose is added, and the incubation during 3 days is continued.

After that, 0.25% of a neutral red is added and colored. The number of the plaques made by the infection of HSV-1 is counted.

Concentration of the test agent which suppresses the number of plaques 50% to the well of the control which nothing adds was set to ED<sub>50</sub>.

The anti- Herpesvirus activity of this invention compound is shown below.

## [0045]

## [Table 1]

化合物	抗ヘルペスウイルス活性
6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン	0.48 $\mu$ g/ml
3-クロロ-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン	0.07 $\mu$ g/ml
1-メチル-6-(3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル) ベンズイミダゾール	0.04 $\mu$ g/ml
1-メチル-6-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル) ベンズイミダゾール	0.03 $\mu$ g/ml
1-メチル-6-(3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル) ベンズイミダゾール	<0.016 $\mu$ g/ml

## 【0046】

次に本発明を更に詳しく説明するためいくつかの実施例を示すが、本発明はこれらのものに限定されるものではない。また、実施例中  $^1\text{H}$  N.M.R. スペクトラムは Varian 社 FT NMR(400MHz)で測定した。

## 【0047】

尚、以下、Tr はトリチル基を、SEM はトリメチルシリルエトキシメチル基を、Bn はベンジル基をそれぞれ示す。

## 【0048】

## 【実施例】

## 実施例 1

6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) [1, 2-a] イミダゾピリジン

## 【0049】

## 【化29】

## [0046]

Next a some Example is shown in order to explain this invention more in detail.

However, this invention is not limited to these things.

Moreover, the  $^1\text{H}$  N.M.R. spectrum was measured by Varian company FT NMR (400 MHz) in the Example.

## [0047]

In addition, Tr shows a trityl radical hereafter and SEM shows a trimethyl silyl ethoxymethyl group.

Bn each shows a benzyl group.

## [0048]

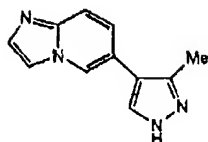
## [Example]

## Example 1

6-(3-methyl-1H-pyrazole-4-yl) imidazo [1,2-a] pyridine

## [0049]

## [COMPOUND 29]



## 【0050】

4-ジメチルアミノ-3-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン)-3-ブテン-2-オン (M.Yamanaka et al. Chem.Pharm.Bull., 39(6), 1556-67, 1991) 31.41g をエタノール 125ml に溶解させ、ヒドラジン-水和物 13.7g を加え 1 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶を濾取、冷エタノール洗し乾燥すると、標題化合物が無色針状晶として得られた (収量 21.25g)。

m.p.: 230~231°(dec)

MS: 199(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
 12.7(1H, br), 8.58(1H, m), 7.92(1H, br, s), 7.56(1H, d, J=9.3Hz), 7.54(1H, d, J=1.1Hz), 7.35(1H, dd, J=1.8, 9.3Hz), 2.37(3H, s)

## 【0051】

## 実施例 2

3-チオモルホリノメチル-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)[1,2-a]  
イミダゾピリジン

## 【0052】

## 【化30】

## 【0050】

4-dimethylamino-3-(6-imidazo[1,2-a]pyridinyl)-3-buten-2-one (M. Yamanaka et al. Chem.Pharm.Bull., 39 (6), 1556-67, 1991) 31.41g is made to dissolve in ethanol 125 ml.

The 1 hour heating and reflux of the 13.7g of the hydrazine- hydrates was added and carried out.

The precipitated crystal is filtered after cooling. When it dried cold ethanol the title compound was obtained as a colorless needle crystal (yield of 21.25g).

M.p.: 230 - 231 degrees(dec) MS: 199(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(delta)(ppm):

12.7(1H, br), 8.58(1H, m), 7.92(1H, br, s), 7.56(1H, d, J=9.3Hz), 7.54(1H, d, J=1.1Hz), 7.35(1H, dd, J=1.8, 9.3Hz), 2.37(3H, s)

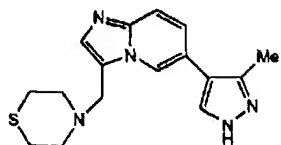
## 【0051】

## Example 2

3- thio morpholino methyl- 6- (3- methyl- 1H- pyrazole- 4-yl) imidazo [1,2-a] pyridine

## 【0052】

## 【COMPOUND 30】



## 【0053】

チオモルホリン 780mg をエタノール 20ml に溶解し、2 NHCl 3.78ml, 37% ホルマリン 613mg を加え 30 分攪拌した。これに 6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) [1, 2-a] イミダゾピリジン 500mg を加え 6 時間加熱還流した。冷後、NaHCO<sub>3</sub> でアルカリ性とした後、ジクロロメタン 70ml で抽出した。溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc-Acetone=3-1) にて精製すると褐色アモルファス状固体が 909mg 得られた。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> より再結晶すると標題化合物が無色針状晶として 400mg 得られた。

m.p.: 222~223°

MS: 314(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
 12.75(1H, br), 8.41(1H, br, s), 7.56  
 (1H, d, J=9.3Hz), 7.45(1H, s), 7.39  
 (1H, dd, J=9.3, 1.3Hz), 3.84(2H, s),  
 2.66~2.54(8H, m), 2.41(3H, s)

## 【0054】

## 実施例 3

3-モルホリノメチル-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) [1, 2-a] イ

## [0053]

Thiomorpholine 780 mg is dissolved to ethanol 20 ml.

2NHCl 3.78 ml and 37% formalin 613 mg was added, and it stirred for 30 minutes.

6-(3-methyl-1H-pyrazole-4-yl) imidazo [1,2-a] pyridine 500 mg is added to this. It heat-refluxed for 6 hours.

After cooling, it was made alkaline by NaHCO<sub>3</sub>. It extracted by dichloromethane 70 ml.

Column chromatography (EtOAc-Acetone=3-1) purifies residuum after solvent distillation. 909 mg of brown amorphous-like solid was obtained.

When it recrystallized from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400 mg of title compounds was obtained as a colorless needle crystal.

M.p.: 222 - 223 degrees

MS: 314(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) (delta)(ppm): 12.75(1H, br), 8.41(1H, br, s), 7.56  
 (1H, d, J=9.3Hz), 7.45(1H, s), 7.39(1H, dd, J=9.3, 1.3Hz), 3.84(2H, s), 2.66 - 2.54(8H, m), 2.41(3H, s)

## [0054]

## Example 3

3-morpholino methyl- 6-(3-methyl-1H-pyrazole-4-yl) imidazo [1,2-a] pyridine



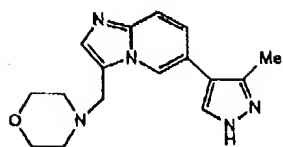
ミダゾピリジン

【0055】

[0055]

【化31】

[COMPOUND 31]



【0056】

モルホリン 660mg に 2  
 NHCl3.78ml、37%ホルマリン  
 614mg を加え室温で1時間攪  
 拌した。これに6-(3-メチ  
 ル-1H-ピラゾール-4-イ  
 ル) [1,2-a] イミダゾピリ  
 ジン 500mg を加え、7時間  
 80℃にて攪拌した。冷後、  
 NaHCO<sub>3</sub>を加えアルカリ性とし  
 た後、ジクロロメタン 100ml で  
 抽出した。溶媒留去後、残渣を  
 カラムクロマトグラフィー  
 (EtOAc-MeOH=10-1)にて精製  
 すると 581mg 固体が得られた。  
 これを EtOAc より再結晶する  
 と標題化合物が無水針状晶とし  
 て 55mg 得られた。

m.p.: 244~246°

MS: 298(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
 12.7(1H,br), 8.45(1H,br,s), 7.56(  
 1H,dd,J=9.3,0.8Hz), 7.46(1H,s),  
 7.40(1H,dd,J=1.8,9.3Hz), 3.83(2  
 H,s), 3.52(4H,m), 2.41(3H,s), 2.3  
 8(4H,m)

[0056]

2NHCl3.78 ml and 37% formalin 614 mg is  
 added to morpholine 660 mg. 1 hour stirring  
 was carried out at the room temperature.

6-(3- methyl- 1H- pyrazole- 4-yl) imidazo  
 [1,2-a] pyridine 500 mg is added to this. It  
 stirred at 80 degree C for 7 hours.

NaHCO<sub>3</sub> was added after cooling and it was  
 made alkaline. It extracted by dichloromethane  
 100 ml.

After the solvent distillation, when column  
 chromatography (EtOAc-MeOH=10-1) purified  
 residuum, 581 mg solid was obtained.

When this was recrystallized from EtOAc, 55  
 mg of title compounds was obtained as an  
 anhydrous needle crystal.

M.p.: 244 - 246 degrees

MS: 298(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-  
 d<sub>6</sub>)(delta)(ppm): 12.7(1H,br), 8.45(1H,br,s), 7.56(  
 1H,dd,J=9.3,0.8Hz), 7.46(1H,s), 7.40(1H,dd,J=1.  
 8,9.3Hz), 3.83(2H,s), 3.52(4H,m), 2.41(3H,s), 2.3  
 8(4H,m)

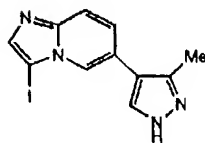
【0057】

実施例 4

3-ヨード-6-(3-メチル  
 -1H-ピラゾール-4-イ  
 ル)イミダゾ[1,2-a]ピ  
 リジン

【0058】

【化32】



【0059】

6-(3-メチル-1H-ピラ  
 ザール-4-イル)[1,2-  
 a]イミダゾピリジン 200mg  
 をメタノール 10ml に溶解させ、  
 ヨウ素 254mg を加え室温にて  
 1 時間攪拌した。さらにヨウ素  
 254mg を加え 1 時間攪拌した。  
 ジクロロメタン 50ml を加え、  
 飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
 液、次いで飽和食塩水洗し、  
 MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒留去  
 後、残渣をカラムクロマトグラ  
 フィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=97.5-  
 2.5) にて精製し、ジクロロメタ  
 ンより再結晶すると、標題化合  
 物が無色結晶として 150mg 得  
 られた。

m.p.: 218°(decomp.)

MS: 325(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
 12.75(1H, br, NH), 8.17(1H, m, H-

【0057】

Example 4

3-iodo-6-(3-methyl-1H-pyrazole-4-yl)  
 imidazo[1,2-a]pyridine

【0058】

【COMPOUND 32】

【0059】

(6-(3-methyl-1H-pyrazole-4-yl)imidazo[1,2-  
 a]pyridine 200 mg is made in dissolve Methanol  
 10 ml.

254 mg of iodines was added and 1 hour  
 stirring was carried out at the room temperature.

Furthermore the 1 hour stirring of the 254 mg  
 of the iodines was added and carried out.  
 Dichloromethane 50 ml is added. It washes by  
 saturated sodium hydrogencarbonate aqueous  
 solution and the saturated salt solution.

It dried by MgSO<sub>4</sub>.

Column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-  
 MeOH=97.5-2.5) purifies residuum after solvent  
 distillation.

When it recrystallized from the  
 dichloromethane, 150 mg of title compounds  
 was obtained as a colorless crystal.

M.p.: 218 degrees(decomp.) MS: 325(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-  
 d<sub>6</sub>)(delta)(ppm): 12.75(1H, br, NH), 8.17(1H, m, H-  
 5), 7.70(1H, s, H-2), 7.63(1H, dd, J=9.3, 0.9 Hz, H-  
 8), 7.47(1H, dd, J=9.3, 1.8 Hz, H-7), 2.40(3H, s, Me)

5), 7.70(1H, s, H-  
2), 7.63(1H, dd, J=9.3, 0.9 Hz, H-  
8), 7.47(1H, dd, J=9.3, 1.8 Hz, H-  
7), 2.40(3H, s, Me)

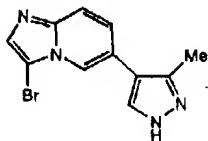
## 【0060】

実施例 5

3-ブロモ-6-(3-メチル  
-1H-ピラゾール-4-イ  
ル)イミダゾ[1,2-a]ピ  
リジン

## 【0061】

## 【化33】



## 【0062】

6-(3-メチル-1H-ピラ  
ゾール-4-イル)[1,2-  
a]イミダゾピリジン 795mg  
をジクロロメタン-メタノール  
(2-1) 混液 20ml に溶解さ  
せ、トリエチルアミン 0.48ml、  
続いて 1 MBr<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3.43ml を  
加え、室温にて 1 時間攪拌した。  
ジクロロメタン 100ml を加え、  
水洗し、有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥  
した。MeOH-EtOAc より再結晶  
すると標題化合物が淡黄色結晶  
として 820mg 得られた。  
m.p.: 264~265° (decomp.)  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
8.07(1H, dd, J=0.9, 1.6 Hz, H-

## [0060]

Example 5

3-bromo-6-(3-methyl-1H-pyrazole-4-yl)  
imidazo[1,2-a]pyridine

## [0061]

## [COMPOUND 33]

## [0062]

6-(3-methyl-1H-pyrazole-4-yl)imidazo[1,2-a]  
pyridine 795 mg is made to dissolve in 20 ml of  
dichloro methane-methanol (2-1) mixed liquids.

Triethylamine 0.48 ml and 1MBr<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
3.43 ml are added. 1 hour stirring was carried  
out at the room temperature.

Dichloromethane 100 ml is added. It washed  
in water and the organic layer was dried by  
MgSO<sub>4</sub>.

When it recrystallized from MeOH-EtOAc,  
820 mg of title compounds was obtained as a  
pale yellow color crystal.

M.p.: 264 - 265 degrees(decomp.) 1H-  
NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 8.07(1H, dd, J=0.9, 1.6  
Hz, H-5), 7.72(1H, dd, J=0.9, 9.3 Hz, H-  
8), 7.68(1H, br), 7.62(1H, s, H-  
2), 7.33(1H, dd, J=1.6, 9.3 Hz, H-7), 2.43(3H, s, Me)

5), 7.72(1H, dd, J=0.9, 9.3 Hz, H-8), 7.68(1H, br), 7.62(1H, s, H-2), 7.33(1H, dd, J=1.6, 9.3 Hz, H-7), 2.43(3H, s, Me)

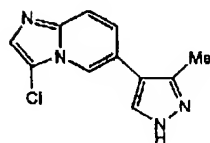
## 【0063】

実施例 6

3-クロロ-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

## 【0064】

## 【化34】



## 【0065】

6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 240mg をメタノール 30ml に溶解させ、N-クロロスクシンイミド (NCS) 180mg を加え、室温にて 4 時間攪拌した。溶媒を留去し、ジクロロメタン 100ml で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH=98-2) にて精製すると、標題化合物が無色結晶として 280mg 得られた。  
m.p.: 207~208°C

## [0063]

Example 6

3-chloro-6-(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo [1,2-a] pyridine

## [0064]

## [COMPOUND 34]

## [0065]

(6-(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo [1,2-a] pyridine) 240 mg. is made to dissolve in Methanol 30 ml

N-chloro succinimide (NCS) 180 mg was added and it stirred for 4 hours at the room temperature.

Solvent is distilled.

It extracted by dichloromethane 100 ml and it washed by the saturated salt solution.

An organic layer is dried by  $\text{MgSO}_4$ . Column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH=98-2) purifies residuum after solvent distillation. 280 mg of title compounds was obtained as a colorless crystal.

M. p.: 207-208 degree C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(\delta)(\text{ppm})$ : 8.19(1H, m, H-5), 8.08(1H, d, J=8.8 Hz, H-8), 7.77(1H, s), 7.72(1H, s), 7.62(1H, dd, J=8.8, 0.7

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : Hz, H-7), 2.50(3H, s, Me)  
 8.19(1H, m, H-5), 8.08(1H, d, J=8.8 Hz, H-8), 7.77(1H, s), 7.72(1H, s), 7.62(1H, dd, J=8.8, 0.7 Hz, H-7), 2.50(3H, s, Me)

【0066】

実施例 7

6-[2-シアノ-2-(2-  
 ピリジル)]エチニルイミダゾ  
 [1, 2-a]ピリジン

[0066]

Example 7

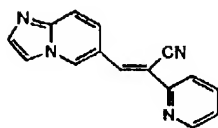
6-[2-cyano-2-(2-pyridyl)] ethenyl imidazo [1,2-a] pyridine

【0067】

[0067]

【化35】

[COMPOUND 35]



【0068】

イミダゾ [1, 2-a] ピリジ  
 ン-6-カルボキシアルデヒド  
 1.02g、2-シアノメチルピリジ  
 ン900mgをエタノール50mlに  
 溶解させナトリウムメチラート  
 95mgを加え、80℃で1時間攪  
 拌した。反応液を約 1/3 まで留  
 去し、析出した結晶を濾取、冷  
 エタノール洗し、乾燥すると標  
 題化合物が淡黄色結晶として  
 950mg得られた。

m.p.: 149~151℃

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 8.82(1H, m), 8.65(1H, ddd, J=0.9,  
 1.6, 4.6 Hz), 8.46(1H, s), 7.94(1H,  
 dd, J=1.8, 9.5 Hz), 7.83(1H, ddd, J

[0068]

Imidazo [1,2-a] pyridine- 6- carboxy aldehyde  
 1.02 g and 2-cyano methylpyridine 900 mg are  
 made to dissolve in ethanol 50 ml. Sodium  
 methylate 95 mg was added and 1 hour stirring  
 was carried out at 80 degree C.

Reaction solution is distilled to approximately  
 1/3. The precipitated crystal is washed by a  
 filtering and the cold ethanol.

Drying obtained 950 mg of title compounds  
 as a pale yellow color crystal.

M. p.: 149-151 degree C

<sup>1</sup>H-

NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 8.82(1H, m), 8.65(1H,  
 ddd, J=0.9, 1.6, 4.6 Hz), 8.46(1H, s), 7.94(1H, dd, J=  
 1.8, 9.5 Hz), 7.83(1H, ddd, J=1.8, 7.8, 7.8 Hz), 7.78(  
 1H, s), 7.78  
 7.76(1H, m), 7.73(1H, m), 7.69(1H, m), 7.32(1H, dd  
 d, J=1.3, 4.6, 7.8 Hz)

=1.8,7.8,7.8Hz),7.78(1H,s,),7.7  
8 ~  
7.76(1H,m),7.73(1H,m),7.69(1  
H,m),7.32(1H,ddd,J=1.3,4.6,7.8  
Hz)

【0069】

実施例 8

6-〔3-(2-ピリジル)-  
1H-ピラゾール-4-イル〕  
イミダゾ〔1,2-a〕ピリジ  
ン

【0070】

【化36】

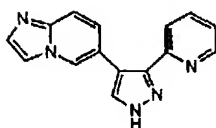
[0069]

Example 8

6- [3-(2-pyridyl)-1H-pyrazole- 4-yl] imidazo [1,2-  
a] pyridine

[0070]

[COMPOUND 36]



【0071】

トリメチルシリルジアゾメタン  
(約 10% n-ヘキサン溶液、東京化成株式会社製) 10ml の  
THF10ml 溶液に-78℃にて n-  
ブチルリチウム (1.6mol/l: n-  
ヘキサン溶液) 3.6ml を加え、  
同温度にて 20 分間攪拌した。  
これに実施例 7 の化合物 0.95g  
の THF50ml 溶液を 20 分かけて  
滴下し、徐々に室温まで昇温さ  
せながら 4 時間攪拌した。飽和  
塩化アンモニウム溶液を加え、  
ジクロロメタン 150ml で抽出し  
た。有機層を分取し、無水硫酸  
マグネシウムで乾燥し、溶媒を  
留去した。カラムクロマトグラ

[0071]

N-butyl lithium (1.6 mol/l:n -hexane solution) 3.6  
ml is added to a trimethyl silyl diazomethane  
(about 10% n -hexane solution, made in Tokyo  
Chemical Industry K.K.) 10 ml THF10 ml  
solution at -78 degree C. 20 minutes was stirred  
at the same temperature.

The THF50 ml solution of 0.95g of the  
compounds of Example 7 is covered over this  
for 20 minutes, and is dropped at it. It stirred for  
4 hours, making it raise temperature to a room  
temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution  
was added and it extracted by dichloromethane  
150 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dried by the anhydrous magnesium  
sulphate and the solvent was distilled off.

360 mg is taken after column

フイー (EtoAc のみ) にて精製後、360mg をとり、これにエタノール 30ml、濃塩酸 1.2ml、フッ化カリウム 70mg を加え 0.5 時間加熱還流した。冷後、炭酸カリウム溶液を加えてアルカリ性とし、エタノールを減圧下留去して、EtoAc100ml で抽出した。有機層を分取し、MgSO<sub>4</sub> 乾燥後、溶媒を留去し、残渣をメタノールより再結晶すると標題化合物が無色結晶として 150mg 得られた。

m.p.: 287 ~ 290° (decomp.)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.60 ~ 8.58(1H,m), 8.43 ~ 8.42(1H,m), 8.05 ~ 8.00(1H,m), 7.77(1H,d,J=1.5Hz), 7.74(1H,s), 7.66 ~ 7.64(1H,m), 7.66(1H,d,J=1.5Hz), 7.56 ~ 7.44(2H,m), 7.30 ~ 7.25(1H,m)

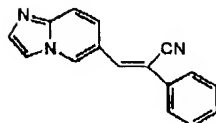
【0072】

実施例 9

6- (2-シアノ- 2-フェニル) エテニル イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

【0073】

【化 37】



【0074】

chromatography purifies (EtoAc). Ethanol 30 ml, 1.2 ml of concentrated hydrochloric acids, and 70 mg of potassium fluoride are added to this. It heat-refluxed for 0.5 hours.

After cooling, a potassium carbonate solution is added and suppose that it is alkaline.

The under reduced pressure distillation of the ethanol was carried out, and it extracted by EtoAc100 ml.

An organic layer is aliquoted.

Solvent is distilled after drying by MgSO<sub>4</sub>. When residuum was recrystallized from methanol, 150 mg of title compounds was obtained as a colorless crystal.

M.p.: 287 - 290 degrees (decomp.) <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) (δ) (ppm): 8.60 - 8.58(1H,m), 8.43 - 8.42(1H,m), 8.05 - 8.00(1H,m), 7.77(1H,d,J=1.5Hz), 7.74(1H,s), 7.66 - 7.64(1H,m), 7.66(1H,d,J=1.5Hz), 7.56 - 7.44(2H,m), 7.30 - 7.25(1H,m)

【0072】

Example 9

6- (2-cyano- 2-phenyl) ethenyl imidazo [1,2-a] pyridine

【0073】

【COMPOUND 37】

【0074】

イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-カルボキシアルデヒド 1.02g、フェニルアセトニトリル 0.86g をエタノール 10ml に溶解させナトリウムメチラート 87mg を加え、80℃にて 1 時間撹拌した。反応液より溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=98-2) にて精製すると、標題化合物が淡黄色の結晶として得られた。酢酸エチル-エーテル-ヘキサンにて再結晶し、淡黄色粉末を得た (収量 1.01g)。

m.p.: 159~161°(decomp.)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 8.76(1H, dd, J=0.9, 1.6 Hz), 7.74(1H, dd, J=1.6, 9.3 Hz), 7.71 ~  
 7.69(2H, m), 7.69 ~  
 7.66(3H, m), 7.50~7.41(4H, m)

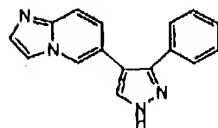
【0075】

実施例 10

6-(2-シアノ-2-フェニル)エテニルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン

【0076】

【化38】



【0077】

トリメチルシリルジアゾメタン (約 10% n-ヘキサン溶液)

Imidazo [1,2-a] pyridine- 6- carboxy aldehyde 1.02g and phenylacetonitrile 0.86g are made to dissolve in ethanol 10 ml. Sodium methylate 87 mg is added. 1 hour stirring was carried out at 80 degree C.

Solvent is distilled from reaction solution. When column chromatography (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub>-MeOH=98-2) purified residuum, the title compound was obtained as a crystal of a pale yellow color.

It recrystallizes by the acetic acid ethyl- ether-hexane.

The pale yellow color powder was obtained (yield of 1.01g).

M.p.: 159 - 161 degrees(decomp.) <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 8.76(1H, dd, J=0.9, 1.6 Hz), 7.74(1H, dd, J=1.6, 9.3 Hz), 7.71 - 7.69(2H, m), 7.69 - 7.66(3H, m), 7.50 - 7.41(4H, m)

【0075】

Example 10

6- (2-cyano- 2-phenyl) ethenyl imidazo [1,2-a] pyridine

【0076】

【COMPOUND 38】

【0077】

N-butyl lithium (1.6 mol/l: n -hexane solution) 3.6 ml is added to a trimethyl silyl diazomethane



10ml の THF30ml 溶液に -78°C  
 にて n-ブチルリチウム  
 (1.6mol/l : n-ヘキサン溶液)

3.6ml を加え、同温度にて 20 分  
 間攪拌した。これに実施例 9 の  
 化合物 900mg の THF10ml 溶液  
 を 20 分かけて滴下し、徐々に  
 室温まで昇温させながら 4 時間  
 攪拌した。飽和塩化アンモニウ  
 ム溶液を加え、ジクロロメタン  
 100ml で抽出した。有機層を分  
 取し、無水硫酸マグネシウムで  
 乾燥し、溶媒を留去した。カラ  
 ムクロマトグラフィー(EtOAc-  
 MeOH=98.5:1.5)にて精製後、  
 300mg をとり、これにエタノー  
 ル 15ml、濃塩酸 26 滴、フッ化  
 カリウム 53mg を加え 1.5 時間  
 加熱還流した。冷後、炭酸カリ  
 ウム溶液を加えてアルカリ性と  
 し、エタノールを減圧下留去し  
 て、ジクロロメタン 100ml で抽  
 出した。有機層を分取し、  
 MgSO<sub>4</sub> 乾燥後、溶媒を留去し、  
 残渣をカラムクロマトグラフィー  
 (EtOAc-MeOH=98:2)にて精  
 製すると、標題化合物が淡褐色  
 アモルファス状固体として  
 140mg 得られた。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 8.09(1H,m), 7.75(1H,s), 7.63(1H  
 ,d,J=1.1Hz), 7.56(1H,d,J=9.3Hz  
 ), 7.53(1H,d,J=1.1Hz), 7.47 ~  
 7.37(5H,m), 7.08(1H,dd,J=1.6,9  
 .3Hz)

【0078】

実施例 11

6-[2-シアノ-2-(4-  
 フルオロフェニル)] エテニル  
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジ  
 ン

(about 10% n-hexane solution) 10 ml THF30 ml  
 solution at -78 degree C. 20 minutes was stirred  
 at the same temperature.

The THF10 ml solution of 900 mg of the  
 compounds of Example 9 is covered over this  
 for 20 minutes, and is dropped at it. It stirred for  
 4 hours, making it raise temperature to a room  
 temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution  
 was added and it extracted by dichloromethane  
 100 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dried by the anhydrous magnesium  
 sulphate and the solvent was distilled off.

300 mg is taken after column  
 chromatography (EtOAc-MeOH=98.5:1.5)  
 purifies Ethanol 15 ml, 26 drops of concentrated  
 hydrochloric acids, and 53 mg of potassium  
 fluoride are added to this. It heat-refluxed for 1.5  
 hours.

After cooling, a potassium carbonate solution is  
 added and make that it is alkaline.

The under reduced pressure distillation of the  
 ethanol was carried out, and it extracted by  
 dichloromethane 100 ml.

An organic layer is aliquoted.

Solvent is distilled after drying by MgSO<sub>4</sub>.  
 When column chromatography (EtOAc-  
 MeOH=98:2) purified residuum, 140 mg of title  
 compounds was obtained as light brown  
 amorphous-like solid.

<sup>1</sup>H-

NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 8.09(1H,m), 7.75(1H,  
 s), 7.63(1H,d,J=1.1Hz), 7.56(1H,d,J=9.3Hz), 7.53  
 (1H,d,J=1.1Hz), 7.47  
 7.37(5H,m), 7.08(1H,dd,J=1.6,9.3Hz)

[0078]

Example 11

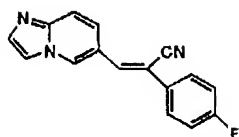
6-[2-cyano-2-(4-fluorophenyl)] ethenyl imidazo  
 [1,2-a] pyridine

【0079】

[0079]

【化39】

[COMPOUND 39]



【0080】

イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-カルボキシアルデヒド 1.02g、4-フルオロフェニルアセトニトリル 1.01g をエタノール 200ml に溶解させナトリウムメチラート 90mg を加え、90℃にて1時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=98-2) にて精製し、EtOAc-Ether-Hexane より再結晶すると標題化合物が無色結晶として得られた (収量 1.22g)。  
m.p.: 157~159℃

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.74

~  
7.71(1H,m), 7.71(1H,s), 7.70(1H,s), 7.68  
7.67(2H,m), 7.65(2H,dd, J=5.0, 8.7Hz), 7.37(1H,s), 7.17(2H,t, J=8.7Hz)

【0081】

実施例 12

6-〔3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル〕イミダゾ〔1, 2-a〕

[0080]

imidazo [1,2-a] pyridine- 6- carboxy aldehyde 1.02g and 4-phlorophenyl acetonitrile 1.01g are made to dissolve in ethanol 200 ml. Sodium methylate 90 mg was added and 1 hour stirring was carried out at 90 degree C.

From reaction solution, solvent is distilled and column chromatography (EtOAc-MeOH=98-2) purifies residuum. When it recrystallized from EtOAc-Ether-Hexane, the title compound was obtained as a colorless crystal (yield of 1.22g).

M. p.: 157-159 degree C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 7.74  
7.71(1H,m), 7.71(1H,s), 7.70(1H,s), 7.68  
7.67(2H,m), 7.65(2H,dd, J=5.0, 8.7Hz), 7.37(1H,s), 7.17(2H,t, J=8.7Hz)

[0081]

Example 12

6-[3- (4-fluoro phenyl)- 1H- pyrazole- 4-yl]imidazo [1,2-a] pyridine)

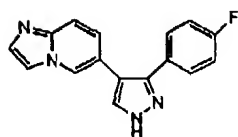
ピリジン

【0082】

[0082]

【化40】

[COMPOUND 40]



【0083】

トリメチルシリルジアゾメタン (約 10% n-ヘキサン溶液) 10ml の THF 10ml 溶液に -78℃ にて n-ブチルリチウム (1.6mol/l : n-ヘキサン溶液) 3.6ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。これに実施例 11 の化合物 1.0g の THF 50ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら 4 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=98:2) にて精製した。これにエタノール 50ml、濃塩酸 3ml、フッ化カリウム 200mg を加え 0.5 時間加熱還流した。冷後、炭酸カリウム溶液を加えてアルカリ性とし、エタノールを減圧下留去して、ジクロロメタン 100ml で抽出した。有機層を分取し、MgSO<sub>4</sub> 乾燥後、溶媒を

[0083]

N-butyl lithium (1.6 mol/l: n-hexane solution) 3.6 ml is added to a trimethyl silyl diazomethane (about 10% n-hexane solution) 10 ml THF 10 ml solution at -78 degree C. 20 minutes was stirred at the same temperature.

The THF 50 ml solution of 1.0g of the compounds of Example 11 is covered over this for 20 minutes, and is dropped at it. It stirred for 4 hours, making it raise temperature to a room temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution was added and it extracted by dichloromethane 100 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dried by the anhydrous magnesium sulphate and the solvent was distilled off.

Column chromatography (EtOAc-MeOH=98:2) purified.

Ethanol 50 ml, 3 ml of concentrated hydrochloric acids, and 200 mg of potassium fluoride are added to this. It heat-refluxed for 0.5 hours.

After cooling, a potassium carbonate solution is added and make that it is alkaline.

The under reduced pressure distillation of the ethanol was carried out, and it extracted by dichloromethane 100 ml.

An organic layer is aliquoted.

Solvent is distilled after drying by MgSO<sub>4</sub>.

留去し、残渣をカラムクロマト  
グラフィー (EtOAc-  
MeOH=98:2) にて精製した。  
MeOH-EtOAc より再結晶する  
と標題化合物が無色結晶として  
500mg 得られた。

m.p.: 227~228°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
8.08(1H, dd, J=0.9, 1.4Hz), 7.74(1  
H, d, J=1.1Hz), 7.65(1H, d, J=1.1H  
z), 7.58(1H, dd, J=0.9, 9.3Hz), 7.5  
4(1H, s), 7.48~7.44(2H, m), 7.10  
~7.04(3H, m)

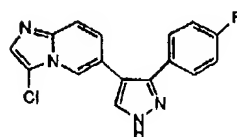
【0084】

実施例 13

3-クロロ-6-[3-(4-  
フルオロフェニル)-1H-ピ  
ラゾール-4-イル] イミダゾ  
[1, 2-a] ピリジン

【0085】

【化41】



【0086】

6-[3-(4-フルオロフェ  
ニル)-1H-ピラゾール-4-  
イル] イミダゾ [1, 2-a]  
ピリジン 150mg をメタノール  
20ml に溶解させ、N-クロロス  
クシンイミド (NCS) 94mg を  
加え、70°C にて 1 時間攪拌し

Column chromatography (EtOAc-MeOH=98:2)  
purified residuum.

When it recrystallized from MeOH-EtOAc,  
500 mg of title compounds was obtained as a  
colorless crystal.

M. p.: 227-228 degree C

<sup>1</sup>H-

NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 8.08(1H, dd, J=0.9, 1.4  
Hz), 7.74(1H, d, J=1.1Hz), 7.65(1H, d, J=1.1Hz), 7.  
58(1H, dd, J=0.9, 9.3Hz), 7.54(1H, s), 7.48  
7.44(2H, m), 7.10 - 7.04(3H, m)

[0084]

Example 13

3-chloro- 6-[3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole- 4-  
yl] imidazo [1,2-a] pyridine

[0085]

[COMPOUND 41]

[0086]

6-[3- (4-fluoro phenyl- 1H- pyrazole- 4-yl]  
imidazo [1,2-a] pyridine 150 mg is made  
dissolve in methanol 20 ml.

N-chloro succinimide (NCS) 94 mg was  
added and 1 hour stirring was carried out at 70  
degree C.

Solvent is distilled and it extracts by  
dichloromethane 50 ml.

た。溶媒を留去しジクロロメタン 50ml で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=98-2) にて精製すると標題化合物が淡黄色アモルファス状固体として 64mg 得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :  
 8.04(1H,dd,J=0.9,1.8Hz), 7.78(1H,s), 7.57(1H,s), 7.56(1H,dd,J=0.9,9.3Hz), 7.48 ~ 7.44(2H,m), 7.11~7.05(3H,m)

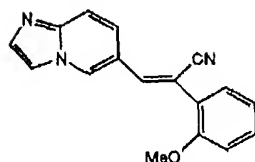
【0087】

実施例 14

6-〔2-シアノ-2-(2-メトキシフェニル)〕エチニル  
 イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン

【0088】

【化42】



【0089】

イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-カルボキシアルデヒド 1.02g、2-メトキシフェニルアセトニトリル 1.13g をエタノール 20ml に溶解させナトリウムメチラート 76mg を加え、90°C

It washed by the saturated salt solution.

An organic layer is dried by  $\text{MgSO}_4$ . After the solvent distillation, when column chromatography (EtOAc-MeOH=98-2) purified residuum, 64 mg of title compounds was obtained as pale yellow color amorphous-like solid.

1H-

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3)(\delta)(\text{ppm})$ : 8.04(1H,dd,J=0.9,1.8 Hz), 7.78(1H,s), 7.57(1H,s), 7.56(1H,dd,J=0.9,9.3 Hz), 7.48 - 7.44(2H,m), 7.11 - 7.05(3H,m)

[0087]

Example 14

6-[2- cyano- 2-(2-methoxyphenyl)] ethenyl  
 imidazo [1,2-a] pyridine

[0088]

[COMPOUND 42]

[0089]

Imidazo [1,2-a] pyridine- 6- carboxy aldehyde 1.02g and 2-methoxyphenyl acetonitrile 1.13g are made to dissolve in ethanol 20 ml. Sodium methylate 76 mg was added and it stirred for 8 hours at 90 degree C.

Solvent is distilled from reaction solution.

で8時間攪拌した。反応液より  
溶媒を留去し、残渣をカラムク  
ロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-  
MeOH=98:2)にて精製すると、  
標題化合物が淡黄色固体として  
得られた(収量 1.07g)。

m.p.:174~176°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
8.84(1H,m),7.87(1H,d,J=9.3Hz)  
,7.76(1H,dd,J=9.3,1.6Hz),7.75(  
1H,m),7.71(1H,s),7.46 ~  
7.39(2H,m),7.45(1H,s),7.05(1H  
,td,J=1.1,7.5Hz),7.00(1H,d,J=8.  
4Hz),3.94(3H,s)

When column chromatography (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub>-  
MeOH=98:2) purified residuum, the title  
compound was obtained as pale yellow color  
solid (yield of 1.07g).

M. p.:174-176 degree C

<sup>1</sup>H-

NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm):8.84(1H,m),7.87(1H,  
d,J=9.3Hz),7.76(1H,dd,J=9.3,1.6Hz),7.75(1H,m  
,7.71(1H,s),7.46 -  
7.39(2H,m),7.45(1H,s),7.05(1H,td,J=1.1,7.5Hz)  
,7.00(1H,d,J=8.4Hz),3.94(3H,s)

【0090】

実施例 15

6-[3-(2-メトキシフェ  
ニル)-1H-ピラゾール-4  
-yl] イミダゾ [1, 2-a]  
ピリジン

[0090]

Example 15

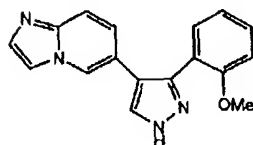
6-[3-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-  
imidazo [1,2-a] pyridine 4-yl]

【0091】

[0091]

【化43】

[COMPOUND 43]



【0092】

トリメチルシリルジアゾメタン  
(約 10% n-ヘキサン溶液)  
10ml の THF10ml 溶液に-78°C  
にて n-ブチルリチウム  
(1.6mol/l : n-ヘキサン溶液)  
3.6ml を加え、同温度にて 20 分

[0092]

N-butyl lithium (1.6 mol/l:n -hexane solution) 3.6  
ml is added to a trimethyl silyl diazomethane  
(about 10% n -hexane solution) 10 ml THF10 ml  
solution at -78 degree C. 20 minutes was stirred  
at the same temperature.

The THF50 ml solution of 1.06g of the  
compounds of Example 14 is dropped at this for

間攪拌した。これに実施例 1 4 の化合物 1.06g の THF50ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィー (EtOAc のみ) にて精製後、750mg をとり、これにエタノール 50ml、濃塩酸 2 ml、フッ化カリウム 120mg を加え 0.5 時間加熱還流した。冷後、炭酸カリウム溶液を加えてアルカリ性とし、エタノールを減圧下留去して、ジクロロメタン 150ml で抽出した。有機層を分取し、MgSO<sub>4</sub> 乾燥後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=98:2) にて精製すると標題化合物が無色不定形固体として 170mg 得られた。  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 8.20(1H,m), 7.96(1H,d,J=8.4Hz),  
 7.76(1H,s), 7.73(1H,d,J=1.8Hz),  
 7.60(1H,d,J=1.8Hz), 7.43 ~  
 7.38(2H,m), 7.24 ~  
 7.23(1H,m), 7.05(1H,d,J=8.4Hz),  
 6.95~6.91(1H,m), 3.85(3H,s)

## 【0093】

実施例 1 6

3-クロロ-6-[3-(2-  
 メトキシフェニル)-1H-ピ  
 ラゾール-4-イル] イミダゾ  
 [1, 2-a] ピリジン

## 【0094】

20 minutes. It stirred for 2 hours, making it raise temperature to a room temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution was added and it extracted by dichloromethane 100 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dried by the anhydrous magnesium sulphate and the solvent was distilled off.

After column chromatography purifies (EtOAc), 750 mg is taken and ethanol 50 ml, 2 ml of concentrated hydrochloric acids, and 120 mg of potassium fluoride are added to this. It heat-refluxed for 0.5 hours.

After cooling, a potassium carbonate solution is added and make that it is alkaline.

The under reduced pressure distillation of the ethanol was carried out, and it extracted by dichloromethane 150 ml.

An organic layer is aliquoted.

Solvent is distilled after drying by MgSO<sub>4</sub>. When column chromatography (EtOAc-MeOH=98:2) purified residuum, 170 mg of title compounds was obtained as colorless amorphous solid.

<sup>1</sup>H-

NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 8.20(1H,m), 7.96(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H,s), 7.73(1H,d, J=1.8Hz), 7.60 (1H,d, J=1.8Hz), 7.43 - 7.38(2H,m), 7.24 - 7.23(1H,m), 7.05(1H,d, J=8.4Hz), 6.95 - 6.91(1H,m), 3.85(3H,s)

## [0093]

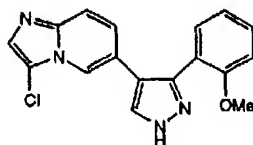
Example 16

3- chloro- 6- [3-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-4-yl] imidazo [1,2-a] pyridine

## [0094]

【化 4 4】

[COMPOUND 44]



【0095】

6-[3-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン 80mg をメタノール 15ml に溶解させ、N-クロロスクシンイミド(NCS)80mg を加え、室温にて3時間攪拌した。溶媒を留去し、ジクロロメタン 50ml で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を  $MgSO_4$  で乾燥し、溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc-MeOH=98:2)にて精製すると標題化合物が淡黄色アモルファス状固体として 50mg 得られた。  
 $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.10(1H,dd,J=0.9,1.6Hz), 7.78(1H,s), 7.67(1H,d,J=8.8Hz), 7.59(1H,s), 7.38(1H,ddd,J=8.4,7.5,1.6Hz), 7.27(1H,s), 7.24(2H,m), 7.04(1H,d,J=8.2Hz), 6.91(1H,td,J=1.1,7.5Hz), 3.87(3H,s)

【0096】

実施例 17

6-[2-シアノ-2-(2-フルオロフェニル)]エテニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン

[0095]

6-[3-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-4-yl]imidazo[1,2-a]pyridine 80 mg is made to dissolve in methanol 15 ml.

N-chloro succinimide (NCS) 80 mg was added and it stirred for 3 hours at the room temperature.

Solvent is distilled.

It extracted by dichloromethane 50 ml and it washed by the saturated salt solution.

An organic layer is dried by  $MgSO_4$ . After the solvent distillation, when column chromatography (EtOAc-MeOH=98:2) purified residuum, 50 mg of title compounds was obtained as pale yellow color amorphous-like solid.

$^1H$ -

NMR( $CDCl_3$ )( $\delta$ )(ppm): 8.10(1H,dd,J=0.9,1.6 Hz), 7.78(1H,s), 7.67(1H,d,J=8.8Hz), 7.59(1H,s), 7.38(1H,ddd,J=8.4,7.5,1.6Hz), 7.27(1H,s), 7.24(2H,m), 7.04(1H,d,J=8.2Hz), 6.91(1H,td,J=1.1,7.5Hz), 3.87(3H,s)

[0096]

Example 17

6-[2-cyano-2-(2-fluorophenyl)]ethenyl imidazo[1,2-a]pyridine

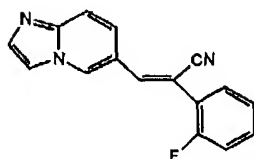


【0097】

[0097]

【化45】

[COMPOUND 45]



【0098】

イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-カルボキシアルデヒド 1.02g、2-フルオロフェニルアセトニトリル 1.01g をエタノール 20ml に溶解させナトリウムメチラート 90mg を加え、80℃で 7 時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=98:2) にて精製すると、標題化合物が淡黄色固体として得られた (収量 930mg)。

m.p.: 161~162℃

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.75(1H,dd,J=0.9,1.6Hz), 7.76(1H,dd,J=1.6,9.3Hz), 7.72(1H,d,J=0.7Hz), 7.72 ~ 7.68(1H,m), 7.68(1H,d,J=0.7Hz), 7.61(1H,td,J=7.8,1.8Hz), 7.53(1H,s), 7.44 ~ 7.37(1H,m), 7.29 ~ 7.17(2H,m)

【0099】

実施例 18

6-〔3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン

[0098]

Imidazo [1,2-a] pyridine- 6- carboxy aldehyde 1.02g and 2-phlorophenyl acetonitrile 1.01g are made to dissolve in ethanol 20 ml. Sodium methylate 90 mg was added and it stirred for 7 hours at 80 degree C.

Solvent is distilled from reaction solution. When column chromatography (EtOAc-MeOH=98:2) purified residuum, the title compound was obtained as pale yellow color solid (yield of 930 mg).

M. p.: 161-162 degree C

<sup>1</sup>H-

NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 8.75(1H,dd,J=0.9,1.6 Hz), 7.76(1H,dd,J=1.6,9.3Hz), 7.72(1H,d,J=0.7 Hz), 7.72 ~ 7.68(1H,m), 7.68(1H,d,J=0.7Hz), 7.61(1H,td,J=7.8,1.8Hz), 7.53(1H,s), 7.44 - 7.37(1H,m), 7.29 - 7.17(2H,m)

[0099]

Example 18

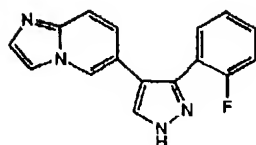
6- [3-(2-fluorophenyl)-1H-pyrazole- 4-yl] imidazo [1,2-a] pyridine

【0100】

[0100]

【化46】

[COMPOUND 46]



【0101】

トリメチルシリルジアゾメタン (約 10% n-ヘキサン溶液) 10ml の THF 10ml 溶液に -78°C にて n-ブチルリチウム (1.6mol/l : n-ヘキサン溶液) 3.6ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。これに実施例 17 の化合物 0.9g の THF 50ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 2.5 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 90ml で抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=98:2) にて精製後、1.19g をとり、これにエタノール 50ml、濃塩酸 2ml、フッ化カリウム 120mg を加え 0.5 時間加熱還流した。冷後、炭酸カリウム溶液を加えてアルカリ性とし、エタノールを減圧下留去して、ジクロロメタン 100ml で抽出した。有機層を分取し、MgSO<sub>4</sub> 乾燥後、溶媒を留去し、残渣を

[0101]

N-butyl lithium (1.6 mol/l: n-hexane solution) 3.6 ml is added to a trimethyl silyl diazomethane (about 10% n-hexane solution) 10 ml THF 10 ml solution at -78 degree C. 20 minutes was stirred at the same temperature.

The THF 50 ml solution of 0.9g of the compounds of Example 17 is dropped at this for 20 minutes. It stirred for 2.5 hours, making it raise temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution was added and it extracted by dichloromethane 90 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dried by the anhydrous magnesium sulphate and the solvent was distilled off.

1.19g is taken after purification with column chromatography (EtOAc-MeOH=98:2). Ethanol 50 ml, 2 ml of concentrated hydrochloric acids, and 120 mg of potassium fluoride are added to this. It heat-refluxed for 0.5 hours.

After cooling, a potassium carbonate solution is added and suppose that it is alkaline.

The under reduced pressure distillation of the ethanol was carried out, and it extracted by dichloromethane 100 ml.

An organic layer is aliquoted.

Solvent is distilled after drying by MgSO<sub>4</sub>. Column chromatography (EtOAc-MeOH=97:3) purified residuum.

When it recrystallized from EtOAc-n-Hexane,

カラムクロマトグラフィー  
 (EtOAc-MeOH=97:3)にて精製  
 した。EtOAc-n-Hexane より再  
 結晶すると標題化合物が無色粉  
 末として 140mg 得られた。

m.p.:226~228°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 8.08(1H,m),7.78(1H,s),7.63(1H  
 ,d,J=0.9Hz),7.56(1H,d,J=9.2Hz  
 ),7.53(1H,d,J=0.9Hz),7.41 ~  
 7.36(2H,m),7.20 ~  
 7.13(2H,m),7.06(1H,dd,J=1.6,9  
 .2Hz)

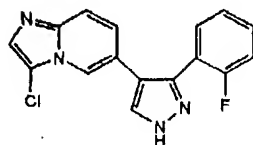
【0102】

実施例 19

3-クロロ-6-[3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピ  
 ラゾール-4-イル]イミダゾ  
 [1,2-a]ピリジン

【0103】

【化47】



【0104】

6-[3-(2-フルオロフェ  
 ニル)-1H-ピラゾール-4  
 -イル]イミダゾ[1,2-a]  
 ピリジン 170mg をメタノール  
 20ml に溶解させ、N-クロロス  
 クシンイミド (NCS) 100mg を  
 加え、室温にて4時間攪拌した。

140 mg of title compounds was obtained as  
 colorless powder.

M. p.:226-228 degree C

<sup>1</sup>H-

NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm):8.08(1H,m),7.78(1H,  
 s),7.63(1H,d,J=0.9Hz),7.56(1H,d,J=9.2Hz),7.53  
 (1H,d,J=0.9Hz),7.41 - 7.36(2H,m),7.20 -  
 7.13(2H,m),7.06(1H,dd,J=1.6,9.2Hz)

【0102】

Example 19

3-chloro-6-[3-(2-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-  
 yl]imidazo[1,2-a]pyridine

【0103】

【COMPOUND 47】

【0104】

6-[3-(2-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-yl]  
 Imidazo[1,2-a]pyridine 170 mg is made to  
 dissolve in methanol 20 ml.

N-chloro succinimide (NCS) 100 mg was  
 added and it stirred for 4 hours at the room  
 temperature.

Solvent is distilled.

It extracted by dichloromethane 50 ml and it

溶媒を留去し、ジクロロメタン 50ml で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=98:2) にて精製すると標題化合物が淡黄色固体として 100mg 得られた。

m.p.: 188~189°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  (ppm) :  
 8.02(1H,m), 7.84(1H,s), 7.56(1H,s), 7.55(1H,d,J=8.4Hz), 7.44 ~ 7.38(2H,m), 7.21 ~ 7.15(2H,m), 7.12(1H,dd,J=1.6,8.4Hz)

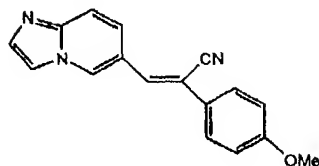
【0105】

実施例 20

6-[2-シアノ-2-(4-メトキシフェニル)]エチニル  
 イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0106】

【化48】



【0107】

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシアルデヒド 1.02g、4-メトキシフェニルアセトニトリル 1.13g をエタノール 20ml に溶解させナトリウム

washed by the saturated salt solution.

An organic layer is dried by  $\text{MgSO}_4$ . After the solvent distillation, when column chromatography (EtOAc-MeOH=98:2) purified residuum, 100 mg of title compounds was obtained as pale yellow color solid.

M. p.: 188-189 degree C

$^1\text{H-}$

NMR( $\text{CDCl}_3$ )( $\delta$ )(ppm): 8.02(1H,m), 7.84(1H,s), 7.56(1H,s), 7.55(1H,d,J=8.4Hz), 7.44 ~ 7.38(2H,m), 7.21 ~ 7.15(2H,m), 7.12(1H,dd,J=1.6,8.4Hz)

【0105】

Example 20

6-[2-cyano-2-(4-methoxyphenyl)] ethynyl  
 imidazo [1,2-a] pyridine

【0106】

【COMPOUND 48】

【0107】

Imidazo [1,2-a] pyridine- 6- carboxy aldehyde 1.02g and 4-methoxyphenyl acetonitrile 1.13g are made to dissolve in ethanol 20 ml. Sodium methylate 120 mg was added and 1 hour stirring was carried out at 80 degree C.

メチラート 120mg を加え、80℃  
で 1 時間攪拌した。冷後、析出  
した結晶を濾取、冷エタノール  
洗して乾燥すると、標題化合物  
が淡黄色結晶として得られた  
(収量 1.18g)。

m.p.: 125~127℃

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
8.73(1H,s), 7.70 ~  
7.66(3H,m), 7.61(2H,d,J=8.2Hz)  
, 7.32(1H,s), 7.26(1H,d,J=1.1Hz)  
, 6.98(2H,d,J=8.2Hz), 3.87(3H,s)

【0108】

実施例 21

6- [3- (4-メトキシフェ  
ニル) -1H-ピラゾール-4  
-イル] イミダゾ [1, 2-a]  
ピリジン

【0109】

【化 49】

After cooling, the precipitated crystal is  
filtered. It washes by the cold ethanol. Drying  
obtained the title compound as a pale yellow  
color crystal (yield of 1.18g).

M. p.: 125-127 degree C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 8.73(1H,s), 7.70 -  
7.66(3H,m), 7.61(2H,d,J=8.2Hz), 7.32(1H,s), 7.2  
6(1H,d,J=1.1Hz), 6.98(2H,d,J=8.2Hz), 3.87(3H,s)

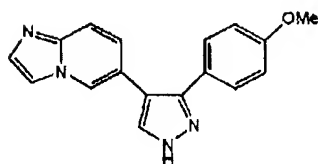
【0108】

Example 21

6- [3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole- 4-yl]  
imidazo [1,2-a] pyridine

【0109】

【COMPOUND 49】



【0110】

トリメチルシリルジアゾメタン  
(約 10% n-ヘキサン溶液)  
10ml の THF 10ml 溶液に -78℃  
にて n-ブチルリチウム  
(1.6mol/l: n-ヘキサン溶液)  
3.6ml を加え、同温度にて 20 分  
間攪拌した。これに実施例 20  
の化合物 1.06g の THF 50ml 溶

【0110】

N-butyl lithium (1.6 mol/l: n-hexane solution) 3.6  
ml is added to a trimethyl silyl diazomethane  
(about 10% n-hexane solution) 10 ml THF 10 ml  
solution at -78 degree C. 20 minutes was stirred  
at the same temperature.

The THF 50 ml solution of 1.06g of the  
compounds of Example 20 is dropped at this for  
20 minutes. It stirred for 5 hours, making it raise  
temperature to a room temperature gradually.

液を 20 分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら 5 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 150ml で抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=98:2) にて精製後、800mg をとり、これにエタノール 50ml、濃塩酸 1.4ml、フッ化カリウム 80mg を加え 0.5 時間加熱還流した。冷後、炭酸カリウム溶液を加えてアルカリ性とし、エタノールを減圧下留去して、ジクロロメタン 100ml で抽出した。有機層を分取し、MgSO<sub>4</sub> 乾燥後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=98:2) にて精製すると標題化合物が淡黄色固体として 340mg 得られた。

m.p.: 226~227°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.09(1H, m), 7.72(1H, d, J=1.1Hz), 7.63(1H, d, J=1.1Hz), 7.56(1H, dd, J=9.3, 0.7Hz), 7.53(1H, s), 7.38(2H, d, J=8.2Hz), 7.09(1H, dd, J=9.3, 1.6Hz), 6.91(2H, d, J=8.2Hz), 3.84(3H, s)

【0111】

実施例 22

3-クロロ-6-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0112】

【化50】

The saturated ammonium chloride solution was added and it extracted by dichloromethane 150 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dried by the anhydrous magnesium sulphate and the solvent was distilled off.

800 mg is taken after purification with column chromatography (EtOAc-MeOH=98:2). Ethanol 50 ml, 1.4 ml of concentrated hydrochloric acids, and 80 mg of potassium fluoride are added to this. It heat-refluxed for 0.5 hours.

After cooling, a potassium carbonate solution is added and make that it is alkaline.

The under reduced pressure distillation of the ethanol was carried out, and it extracted by dichloromethane 100 ml.

An organic layer is aliquoted.

MgSO<sub>4</sub> after drying and solvent are distilled. When column chromatography (EtOAc-MeOH=98:2) purified residuum, 340 mg of title compounds was obtained as pale yellow color solid.

M. p.: 226-227 degree C

<sup>1</sup>H-

NMR(CDCl<sub>3</sub>)(δ)(ppm): 8.09(1H, m), 7.72(1H, d, J=1.1Hz), 7.63(1H, d, J=1.1Hz), 7.56(1H, dd, J=9.3, 0.7Hz), 7.53(1H, s), 7.38(2H, d, J=8.2Hz), 7.09(1H, dd, J=9.3, 1.6Hz), 6.91(2H, d, J=8.2Hz), 3.84(3H, s)

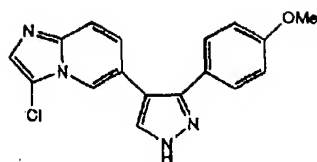
【0111】

Example 22

3-chloro-6-[3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-4-yl]imidazo [1,2-a] pyridine

【0112】

[COMPOUND 50]



## 【0113】

6-[3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-4-yl]imidazo[1,2-a]pyridine 300 mg をメタノール 50ml に溶解させ、N-クロロスクシンイミド (NCS) 200mg を加え、室温にて3時間攪拌した。溶媒を留去し、ジクロロメタン 100ml で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=98:2) にて精製すると標題化合物が淡黄色結晶として 150mg 得られた。

m.p.: 208~210°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) : 8.05(1H, dd,  $J=0.9, 1.6\text{Hz}$ ), 7.77(1H, s), 7.56(1H, s), 7.53(1H, dd,  $J=0.9, 9.3\text{Hz}$ ), 7.37(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.12(1H, dd,  $J=1.6, 9.3\text{Hz}$ ), 6.92(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 3.84(3H, s)

## 【0114】

製造例 1

1-トリフェニルメチルベンズ  
イミダゾール 6-カルボン酸メ  
チルエステル

## 【0115】

## 【化51】

## 【0113】

6-[3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-4-yl]imidazo[1,2-a]pyridine 300 mg is made to dissolve in methanol 50 ml.

N-chloro succinimide (NCS) 200 mg was added and it stirred for 3 hours at the room temperature.

Solvent is distilled.

It extracts by dichloromethane 100 ml.

It washed by the saturated salt solution.

An organic layer is dried by  $\text{MgSO}_4$ .

After the solvent distillation, when column chromatography (EtOAc-MeOH=98:2) purified residuum, 150 mg of title compounds was obtained as a pale yellow color crystal.

M. p.: 208-210 degree C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  (delta) (ppm): -- 8.05 (1H, dd,  $J=0.9, 1.6\text{Hz}$ ) and 7.77 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.53 (1H, dd,  $J=0.9, 9.3\text{Hz}$ ), 7.37 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, dd,  $J=1.6, 9.3\text{Hz}$ ), 6.92 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 3.84 (3H, s)

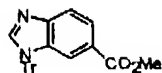
## 【0114】

Manufacture example 1

1- triphenylmethyl benzimidazole 6- carboxylic acid methyl ester

## 【0115】

## 【COMPOUND 51】



## 【0116】

ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 95.0g をメタノール 800ml に加え、さらに濃硫酸 86.1g を加え、16 時間加熱還流した。冷後、炭酸カリウム水溶液を加えて中和し、メタノールを減圧留去した。生じた沈澱を濾取し、100℃にて乾燥すると、ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルが褐色粉末として得られた(収量 103g)。これを精製せずに次の反応に用いた。ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル 52.85g を DMF 260ml に懸濁し、水素化ナトリウム 13.2g を加え、1 時間攪拌した。トリフェニルメチルクロリド 100g を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液を氷水 4l に加え、生じた沈澱を濾取し、乾燥した。得られた粉末にメタノール 1.2l を加え攪拌し、不溶性の固体を濾取した。これを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH より再結晶すると、標題化合物が無色結晶として得られた(収量 65.8g)。

m.p.: 171~173℃

MS: 419(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
 8.08(1H,s,H-2), 7.78 ~  
 7.76(2H,m), 7.42 ~  
 7.37(9H,m), 7.17 ~

## 【0116】

95.0g of benzimidazole-5-carboxylic acids is added to methanol 800 ml. Furthermore 86.1g of concentrated sulfuric acids is added. It heat-refluxed for 16 hours.

Potassium carbonate aqueous solution is added after cooling, and it neutralizes.

Methanol was depressurizingly distilled.

Produced precipitation is filtered.

When it dried at 100 degree C, the benzimidazole-5-carboxylic acid methyl ester was obtained as brown powder (yield of 103g).

It used for following reaction, without purifying this.

Benzimidazole 5- carboxylic acid methyl ester 52.85g is suspended to DMF 260 ml. The 1 hour stirring of the 13.2g of the sodium hydride was added and carried out.

Triphenylmethyl chloride 100g was added and it stirred for 1.5 hours at the room temperature.

Precipitation which the reaction solution was added to 4l. of water with ices, and was produced is filtered.

It dried.

Methanol 1.2l. is added and stirred to the obtained powder.

Insoluble solid was filtered.

When this was recrystallized from  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, the title compound was obtained as a colorless crystal (yield of 65.8g).

M. p.: 171-173 degree C

MS: 419(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(δ)(ppm): 8.08(1H,s,H-2), 7.78 - 7.76(2H,m), 7.42 - 7.37(9H,m), 7.17 - 7.12(7H,m), 3.69(3H,s,Me)



7.12(7H,m),3.69(3H,s,Me)

【0117】

製造例 2

1-トリフェニルメチル-6-  
 ヒドロキシメチル ベンズイミ  
 ダゾール

[0117]

Manufacture example 2

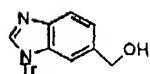
1- triphenyl methyl- 6- hydroxymethyl  
 benzimidazole

【0118】

[0118]

【化52】

[COMPOUND 52]



【0119】

製造例 1 の化合物 89.74g を THF1000ml に溶解し、窒素気流下、水素化リチウムアルミニウム (LiAlH<sub>4</sub>)20.3g の THF100ml 溶液に 1 時間かけて滴下し、更に室温にて 3 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム (NH<sub>4</sub>Cl) 水溶液 54ml を注意して加え、濾過、溶媒を留去すると標題化合物が無色アモルファス状固体として得られた (収量 75.0g)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 7.93(1H,s,H-2), 7.75(1H,d,J=8.2Hz,H-4), 7.34  
 ~ 7.16(16H,m, φ, H-7), 6.45(1H,d,J=0.7Hz,H-7), 4.46(2H,s,CH<sub>2</sub>)

[0119]

89.74g of the compounds of a manufacture example 1 is dissolved to THF1000 ml.

Under a nitrogen stream, it applies to a lithium hydride aluminium (LiAlH<sub>4</sub>) 20.3g THF100 ml solution for 1 hour, and it is dropped at it.

Furthermore it stirred for 3 hours at the room temperature.

It is careful of them and 54 ml of saturated ammonium chloride (NH<sub>4</sub>Cl) aqueous solution is added. It filters. Distillation of the solvent obtained the title compound as colorless amorphous-like solid (yield of 75.0g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 7.93(1H,s,H-2), 7.75 (1H,d,J=8.2Hz,H-4), 7.34 - 7.16(16H,m,(phi), h-7), 6.45 (1H,d,J=0.7Hz,H-7), 4.46(2H,s,CH<sub>2</sub>)

【0120】

製造例 3

1-トリフェニルメチル-6-  
 ホルミル ベンズイミダゾール

[0120]

Manufacture example 3

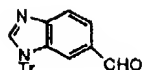
1- triphenyl methyl- 6- formyl benzimidazole

【0121】

[0121]

【化53】

[COMPOUND 53]



【0122】

[0122]

製造例2の化合物75.0gをジクロロメタン1000mlに溶解し、活性化二酸化マンガンを(MnO<sub>2</sub>)225gを加え、室温にて1日撹拌した。メタノールの100mlを加え、濾過、残渣をジクロロメタン-メタノール(5:1)1lで洗浄した。得られた溶液を合して溶媒を留去し、エタノールで再結晶すると標題化合物が無色結晶として得られた(収量48.5g)。

75.0g of the compounds of a manufacture example 2 is dissolved to dichloromethane 1000 ml.

225g (MnO<sub>2</sub>) of activated manganese dioxide was added, and it stirred at the room temperature for 1 day.

100 ml of methanol was added and filtration and residuum were washed by dichloromethane- methanol (5:1) 1l.

The obtained solution is set and solvent is distilled.

When it recrystallized by the ethanol, the title compound was obtained as a colorless crystal (yield of 48.5g).

m.p.:199~200°C

M. p.:199-200 degree C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 9.66(1H,s,CHO), 8.10(1H,s,H-2), 7.88(1H,d,J=8.4Hz,H-4), 7.74(1H,dd,J=1.5,8.4Hz,H-5), 7.36 ~ 7.16(15H,m,φ), 6.95(1H,m,H-7)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm):9.66(1H,s,CHO), 8.10(1H,s,H-2), 7.88 (1H,d,J=8.4Hz,H-4), 7.74 (1H,dd,J=1.5,8.4Hz,H-5), 7.36 - 7.16(15H,m,(phi)), 6.95(1H,m,H-7)

【0123】

[0123]

実施例23

Example 23

1-トリフェニルメチル-6-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]ベンズイミダゾール

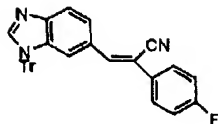
1- triphenyl methyl- 6- [2 - cyano- 2-(4-fluorophenyl) ethenyl] benzimidazole

【0124】

[0124]

## 【化 5 4】

## [COMPOUND 54]



## 【0125】

製造例 3 の化合物 53.1g を 4-  
 フロロフェニルアセトニトリル  
 (p-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CN) 18.5g をエタ  
 ノールに懸濁し、28%ナトリウ  
 ムメチラートメタノール溶液  
 6.6ml を加え、2 時間加熱還流  
 した。冷後、生じた沈澱を濾取  
 し、冷エタノールで洗浄すると、  
 標題化合物が淡黄色結晶として  
 得られた (収量 52.4g)。

m.p.: 210~212°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 8.01(1H,s,H-  
 2), 7.84(1H,d,J=8.6Hz,H-  
 4), 7.81(1H,dd,J=8.6,1.6Hz,H-  
 5), 7.53~7.50(2H,m, φ), 7.36~  
 7.21(15H,m,Tr), 7.16(1H,s,CH),  
 7.07(2H,dd,J=8.8,8.6Hz), 7.01(1  
 H,m,H-7)

## 【0126】

実施例 2 4

1-トリフェニルメチル-6-  
[3-(4-フルオロフェニル)  
-1H-ピラゾール-4-イ  
ル] ベンズイミダゾール

## 【0127】

## 【化 5 5】

## [0125]

4-phlorophenyl acetonitrile (p-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CN)  
 18.5g is suspended to an ethanol 53.1g of the  
 compounds of a manufacture example 3.

6.6 ml of 28% sodium methylate - methanol  
 solutions is added. It heat-refluxed for 2 hours.  
 After cooling, produced precipitation is filtered.

When washed by the cold ethanol, the title  
 compound was obtained as a pale yellow color  
 crystal (yield of 52.4g).

M. p.: 210-212 degree C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 8.01(1H,s,H-2),  
 7.84 (1H,d,J=8.6Hz,H-4), 7.81  
 (1H,dd,J=8.6,1.6Hz,H-5), 7.53 -  
 7.50(2H,m,(phi)), 7.36 - 7.21(15H,m,Tr)  
 7.16(1H,s,CH), 7.07 (2H,dd,J=8.8,8.6Hz),  
 7.01(1H,m,H-7)

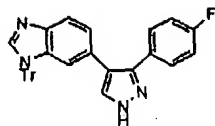
## [0126]

Example 24

1- triphenyl methyl- 6- [3-(4-fluorophenyl)-1H-  
 pyrazole- 4-yl] benzimidazole

## [0127]

## [COMPOUND 55]



## 【0128】

トリメチルシリルジアゾメタン  
 (約 10% n-ヘキサン溶液)  
 34ml の THF 34ml 溶液に -78°C  
 にて、n-ブチルリチウム  
 (1.6mol/l : n-ヘキサン溶液)  
 25ml を加え同温度にて 20 分間  
 攪拌した。これに実施例 23 の  
 化合物 7.22g の THF 80ml 溶液  
 を 20 分かけて滴下し、徐々に  
 室温まで昇温させながら 4 時間  
 攪拌した。飽和塩化アンモニウ  
 ム溶液を加え、ジクロロメタン  
 200ml で抽出した。有機層を分  
 取し、無水硫酸マグネシウムで  
 乾燥し、溶媒を留去した。得ら  
 れた残渣を THF 50ml に溶解さ  
 せ、これに 1M テトラブチルア  
 ンモニウムフロライドの THF  
 溶液 50ml を加え、室温にて一  
 夜攪拌した。反応液に水 100ml  
 を加え、減圧下に THF を留去す  
 ると、沈澱が生じた。これを濾  
 取、水洗し、乾燥後、ジクロロ  
 メタンで再結晶すると、標題化  
 合物が無色の結晶として得られ  
 た (収量 6.92g)。

m.p.: 224~226°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 7.88(1H, s, H-2), 7.70(1H, dd, J=0.7, 8.4Hz, H-4), 7.33  
 ~  
 7.24(10H, m), 7.19(2H, dd, J=8.8,

## 【0128】

At -78 degree C, n-butyl lithium (1.6mol/l:n-hexane solution) 25 ml is added to a trimethyl silyl diazomethane (about 10% n-hexane solution) 34 ml THF 34 ml solution. 20 minutes was stirred at the same temperature.

The THF 80 ml solution of 7.22g of the compounds of Example 23 is dropped at this for 20 minutes. It stirred for 4 hours, making it raise temperature to a room temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution was added and it extracted by dichloromethane 200 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

THF 50 ml is made to dissolve obtained residuum.

50 ml of 1M THF solutions of a tetrabutyl ammonium fluoride was added to this, and 1 night was stirred at the room temperature.

Precipitation was generated, when 100 ml of water was added to the reaction solution and THF was distilled to under reduced pressure.

This is filtered and washed in water.

After drying, when it recrystallized by the dichloromethane, the title compound was obtained as a colorless crystal (yield of 6.92g).

M. p.: 224-226 degree C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 7.88(1H, s, H-2), 7.70 (1H, dd, J=0.7, 8.4Hz, H-4), 7.33 - 7.24(10H, m), 7.19 (2H, dd, J=8.8, 5.3Hz, (phi)-F), 7.13 - 7.09(7H, m), 6.87 (2H, t, J=8.8Hz, (phi)-F), 6.38(1H, m, H-7)

5.3Hz,  $\phi$  -F), 7.13 ~  
 7.09(7H,m), 6.87(2H,t, J=8.8Hz,  
 $\phi$  -F), 6.38(1H,m, H-7)

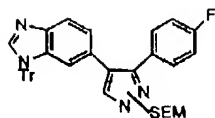
## 【0129】

実施例 25

1-トリフェニルメチル-6-  
 [1-(2-トリメチルシリル  
 エトキシメチル)-3-(4-  
 フルオロフェニル)-ピラゾ  
 ル-4-イル] ベンズイミダゾ  
 ール 1-トリフェニルメチル-  
 6-[1-(2-トリメチルシ  
 リルエトキシメチル)-5-(4  
 -フルオロフェニル)-ピラゾ  
 ール-4-イル] ベンズイミダ  
 ザール

## 【0130】

【化56】



## 【0131】

実施例 24 の化合物 6.92g を  
 DMF100ml に懸濁し、水素化ナ  
 トリウム(60% in oil)637mg を  
 加え、40 分間攪拌すると、透  
 明な溶液が得られた。これにトリ  
 メチルシリルエトキシメチル  
 クロリド 2.82ml を加え、室温にて  
 3 時間攪拌した。水 300ml を加  
 え、ジクロロメタン 300ml で抽  
 出した。有機層を飽和食塩水で

## 【0129】

Example 25

1- triphenyl methyl- 6- [1-(2-trimethyl silyl  
 ethoxymethyl) -3-(4-fluorophenyl)-pyrazole- 4-  
 yl] benzimidazole

1- triphenyl methyl- 6- [1-(2-trimethyl silyl  
 ethoxymethyl)-5-(4-fluorophenyl)-pyrazole- 4-yl]  
 benzimidazole

## 【0130】

【COMPOUND 56】

## 【0131】

6.92g of the compounds of Example 24 is  
 suspended to DMF100 ml.

637 mg (60% in oil) of sodium hydride is  
 added. Stirring of 40 minutes obtained the  
 transparent solution.

Trimethyl silyl ethoxymethyl chloride 2.82 ml  
 was added to this, and it stirred for 3 hours at  
 the room temperature.

300 ml of water was added and it extracted  
 by dichloromethane 300 ml.

An organic layer is washed twice by the  
 saturated salt solution.

2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-ジクロロメタンで溶出すると、標題化合物のほぼ1:1の混合物が、アメ状物として得られた(収量8.13g)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 7.91(0.5H,s), 7.85(0.5H,s), 7.73(0.5H,d, J=8.4Hz), 7.66(0.5H,d, J=8.4Hz), 7.39 ~  
 7.10(19H,m), 7.10 ~  
 7.05(1H,m), 6.95(1H,t, J=8.6Hz), 6.85(1H,t, J=8.8Hz), 6.40(0.5H,d, J=1.5Hz), 6.35(0.5H,d, J=1.5Hz), 5.40(1H,s), 5.19(1H,s), 3.68 ~  
 3.63(2H,m), 0.97 ~  
 0.89(2H,m), 0.03~0.00(9H,m)

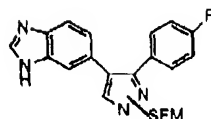
## 【0132】

## 実施例 26

5- [1- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) - 3- (4-フルオロフェニル) - ピラゾール-4-イル] ベンズイミダゾール 5- [1- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) - 5- (4-フルオロフェニル) - ピラゾール-4-イル] ベンズイミダゾール

## 【0133】

## 【化57】



The solvent was distilled off after drying by the anhydrous magnesium sulphate.

Residuum is attached to column chromatography.

About 1:1 mixture of an elution, then a title compound was obtained as a candy-like object by the methanol- dichloromethane 1% (yield of 8.13g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 7.91(0.5H,s), 7.85(0.5H,s), 7.73 (0.5H,d, J=8.4Hz), 7.66 (0.5H,d, J=8.4Hz), 7.39 - 7.10(19H,m), 7.10 - 7.05(1H,m), 6.95 (1H,t, J=8.6Hz), 6.85 (1H,t, J=8.8Hz), 6.40 (0.5H,d, J=1.5Hz), 6.35 (0.5H,d, J=1.5Hz), 5.40(1H,s), 5.19(1H,s), 3.68 - 3.63(2H,m), 0.97 - 0.89(2H,m), 0.03 - 0.00(9H,m)

## 【0132】

## Example 26

5- [1-(2-trimethyl silyl ethoxymethyl) -3-(4-fluorophenyl)-pyrazole- 4-yl] benzimidazole  
 5- [1-(2-trimethyl silyl ethoxymethyl)-5-(4-fluorophenyl)-pyrazole- 4-yl] benzimidazole

## 【0133】

## 【COMPOUND 57】

## 【0134】

実施例 25 の化合物 8.13g をメタノールの 50ml に溶解し、1 N塩酸 13ml を加えた。この溶液を、10%パラジウム-カーボン (Pd-C) 2.8g のメタノール 10ml 溶液に加え、水素気流下 50°C で 1 時間攪拌した。冷後、反応液を濾過し、濾液に飽和重層水を加えて中和し、溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、2%メタノール-ジクロロメタンで溶出すると、標題化合物のほぼ 1 : 1 の混合物が無色アモルファス状固体として得られた (収量 4.16g)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 12.5(1H,br), 8.26(0.5H,s), 8.21(0.5H,s), 8.17(0.5H,s), 7.95(0.5H,s), 7.52 ~ 7.47(3H,m), 7.38(1H,t,J=9.0Hz), 7.21(1H,t,J=9.0Hz), 7.12(0.5H,d,J=1.6,8.4Hz), 7.08(0.5H,dd,J=1.6,8.4Hz), 5.52(1H,s), 5.35(1H,s), 3.73(1H,dd,J=7.9,8.1Hz), 3.61(1H,dd,J=8.1,8.1Hz), 0.95(1H,dd,J=7.9,8.1Hz), 0.87(1H,dd,J=7.9,8.1Hz), 0.05~0.0(9H,m)

## 【0135】

実施例 27

5- [2-シアノ-2- (4-フルオロフェニル) エチニル]-1H-ベンズイミダゾール

## 【0136】

【化 58】

## 【0134】

8.13g of the compounds of Example 25 is dissolved to 50 ml of methanol.

13 ml of 1N hydrochloric acid was added.

This solution is added to a palladium- carbon (Pd-C) 2.8g methanol 10 ml solution 10%. 1 hour stirring was carried out at 50 degree C under the hydrogen air current.

After cooling, reaction solution is filtered.

Saturated multi-layer water is added to a filtrate, and it neutralizes.

The solvent was distilled off.

Residuum is attached to column chromatography.

About 1:1 mixture of an elution, then a title compound was obtained as colorless amorphous-like solid by the methanol-dichloromethane 2% (yield of 4.16g).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(delta)(ppm): 12.5(1H,br), 8.26(0.5H,s), 8.21(0.5H,s), 8.17(0.5H,s), 7.95(0.5H,s), 7.52 - 7.47(3H,m), 7.38(1H,t,J=9.0Hz), 7.21(1H,t,J=9.0Hz), 7.12(0.5H,dd,J=1.6,8.4Hz), 7.08(0.5H,dd,J=1.6,8.4Hz), 5.52(1H,s), 5.35(1H,s), 3.73(1H,dd,J=7.9,8.1Hz), 3.61(1H,dd,J=8.1,8.1Hz), 0.95(1H,dd,J=7.9,8.1Hz), 0.87(1H,dd,J=7.9,8.1Hz), 0.05 - 0.0(9H,m)

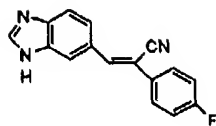
## 【0135】

Example 27

5- [2- cyano- 2-(4-fluorophenyl) Ethenyl]-1H-benzimidazole

## 【0136】

【COMPOUND 58】



## 【0137】

実施例 23 の化合物 50.0g をメタノール 100ml に懸濁させ、ピリジン塩酸塩 11.43g を加え、70℃で 1.5 時間攪拌した。冷却後、反応液を濾過し、エタノール、次いで飽和炭酸水素ナトリウム氷水で洗浄し、乾燥すると、標題化合物が淡黄色の固体として得られた。

m.p.: 254~255℃

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
 8.94(1H,s), 8.34(1H,br,s), 8.18(1H,s), 7.93(1H,dd,J=1.1,8.6Hz), 7.86~7.80(3H,m), 7.37(2H,t,J=8.9Hz)

## 【0138】

実施例 28

1-メチル-6-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)]エテニルベンズイミダゾール  
1-メチル-5-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)]エテニルベンズイミダゾール

## 【0139】

【化59】

## 【0137】

Methanol 100 ml is made to suspend 50.0g of the compounds of Example 23.

11.43g of pyridine hydrochloride was added and it stirred for 1.5 hours at 70 degree C. Reaction solution is filtered after cooling. It washes by the ethanol and the saturated sodium hydrogencarbonate water with ice.

Drying obtained the title compound as solid of a pale yellow color.

M. p.: 254-255 degree C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(δ)(ppm): 8.94(1H,s), 8.34(1H,br,s), 8.18(1H,s), 7.93(1H,dd,J=1.1,8.6Hz), 7.86 - 7.80(3H,m), 7.37(2H,t,J=8.9Hz)

## 【0138】

Example 28

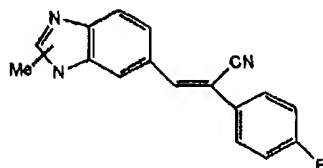
1- methyl- 6-[2- cyano- 2-(4-fluorophenyl)] ethenyl benzimidazole

1- methyl- 5-[2- cyano- 2-(4-fluorophenyl)] ethenyl benzimidazole

## 【0139】

[COMPOUND 59]





## 【0140】

実施例 27 の化合物 350mg を DMF10ml に溶解し、水素化ナトリウム(60% in oil)100mg を加え、室温で 45 分間攪拌した。これにヨウ化メチル 192mg を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=9:1) にて精製すると、標題化合物の混合物が褐色の不定形固体として得られた (収量 200mg)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.26(0.4H,m), 8.21(0.6H,m), 8.14(0.6H,dd,J=1.8,8.4Hz), 8.03(0.4H,s), 7.99(0.6H,s), 7.90(0.4H,m), 7.75 ~ 7.70(2H,m), 7.69 ~ 7.66(0.4H,m), 7.68 ~ 7.66(1H,m), 7.53(0.6H,d,J=8.4Hz), 7.23 ~ 7.17(2H,m), 3.96(1.2H,s,Me), 3.93(1.8H,s,Me)

## 【0141】

実施例 29

1-メチル-5or6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

## 【0142】

## 【0140】

350 mg of the compounds of Example 27 is dissolved to DMF 10 ml.

100 mg (60% in oil) of sodium hydride is added. It stirred for 45 minutes at the room temperature.

192 mg of methyl iodide was added to this, and it stirred for 4 hours at the room temperature.

Water was added to the reaction solution and it extracted by dichloromethane 100 ml.

After the solvent distillation, when column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=9:1) purified residuum, the mixture of a title compound was obtained as brown amorphous solid (yield of 200 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(δ)(ppm): 8.26(0.4H,m), 8.21(0.6H,m), 8.14 (0.6H,dd,J=1.8,8.4Hz), 8.03(0.4H,s), 7.99(0.6H,s), 7.90(0.4H,m), 7.75 - 7.70(2H,m), 7.69 - 7.66(0.4H,m), 7.68 - 7.66(1H,m), 7.53 (0.6H,d,J=8.4Hz), 7.23 - 7.17(2H,m), 3.96(1.2H,s,Me), 3.93(1.8H,s,Me)

## 【0141】

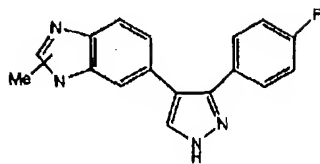
Example 29

1- methyl -5or6- [3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole- 4-yl] benzimidazole

## 【0142】

【化60】

[COMPOUND 60]



## 【0143】

トリメチルシリルジアゾメタン (約 10% n-ヘキサン溶液) 1.85ml の THF 5 ml 溶液にて、 $-78^{\circ}\text{C}$ にて、n-ブチルリチウム (1.6mol/l : ヘキサン溶液) 0.68ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。これに実施例 28 の化合物 200mg の THF 10ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 4 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣を THF 10ml に溶解させ、これに 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 5 ml を加え、室温にて 2 時間攪拌した。水 50ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗し、乾燥後、カラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH=98:2) にて精製した。第 1 画分より 6-ピラゾール体が得られ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  より再結晶すると、無色結晶として 36mg 得られた。第 2 画分より 5-ピラゾール体が淡褐色アモルファス状固体として得られた。

## [0143]

At  $-78^{\circ}\text{C}$ , n-butyl lithium (1.6mol/l: hexane solution) 0.68 ml is added to a trimethyl silyl diazomethane (about 10% n-hexane solution) 1.85 ml THF 5 ml solution. It stirred at the same temperature 20 minutes.

The THF 10 ml solution of 200 mg of the compounds of Example 28 is dropped at this for 20 minutes. It stirred for 4 hours, making it raise temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution was added and it extracted by dichloromethane 100 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

THF 10 ml is made to dissolve obtained residuum.

5 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl ammonium fluoride is added to this. It stirred for 2 hours at the room temperature.

Precipitation was generated, when 50 ml of water was added and THF was distilled to under reduced pressure.

This is filtered and washed in water.

After drying, column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH=98:2) purified.

6- pyrazole body is obtained from a first fraction, and when it recrystallized from  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 36 mg was obtained as a colorless crystal.

5- pyrazole body was obtained as light brown amorphous-like solid from the second fraction (yield of 51 mg).

M. p.:  $230-231^{\circ}\text{C}$

6- pyrazole body

(収量 51mg)。

m.p.:230~231°C

6-ピラゾール体

MS:293(MH<sup>+</sup>)
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
 13.05(1H,br), 8.14(1H,s), 7.54(1H,d,J=8.4Hz), 7.46(1H,d,J=1.6Hz), 7.45~7.41(2H,m), 7.20~7.10(2H,m), 7.02(1H,dd,J=8.4,1.6Hz), 3.75(3H,s)

5-ピラゾール体

MS:293(MH<sup>+</sup>)
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 7.87(1H,s), 7.74(1H,d,J=1.6Hz), 7.42(2H,dd,J=8.8,5.4Hz), 7.32(1H,d,J=8.2Hz), 7.21(1H,dd,J=8.2,1.6Hz), 7.12(1H,s), 6.98(2H,dd,J=8.8,8.8Hz), 3.85(3H,s)

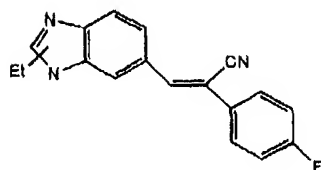
【0144】

実施例 30

1-エチル-6-[2-シアノ  
 -2-(4-フルオロフェ  
 ニル)]エチニルベンズイミダゾ  
 ール1-エチル-5-[2-シ  
 アノ-2-(4-フルオロフェ  
 ニル)]エチニルベンズイミダ  
 ザール

【0145】

【化61】



【0146】

MS:293(MH<sup>+</sup>)
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(δ)(ppm): 13.05(1H,br), 8.14(1H,s), 7.54(1H,d,J=8.4Hz), 7.46(1H,d,J=1.6Hz), 7.45~7.41(2H,m), 7.20~7.10(2H,m), 7.02(1H,dd,J=8.4,1.6Hz), 3.75(3H,s)

5-pyrazole body

MS:293(MH<sup>+</sup>)
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(δ)(ppm): 7.87(1H,s), 7.74(1H,d,J=1.6Hz), 7.42(2H,dd,J=8.8,5.4Hz), 7.32(1H,d,J=8.2Hz), 7.21(1H,dd,J=8.2,1.6Hz), 7.12(1H,s), 6.98(2H,dd,J=8.8,8.8Hz), 3.85(3H,s)

【0144】

Example 30

1-ethyl-6-[2-cyano-2-(4-fluorophenyl)]ethynyl benzimidazole

1-ethyl-5-[2-cyano-2-(4-fluorophenyl)]ethynyl benzimidazole

【0145】

【COMPOUND 61】

【0146】

実施例 27 の化合物 700mg を THF に懸濁させ、水素化ナトリウム(60% in oil)160mg を加え、室温で 45 分間攪拌した。これにヨウ化エチル 833mg を加え、50℃で 4 時間攪拌後、更に 416mg を加え、同温にて更に 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=99:1)にて精製すると、標題化合物の混合物が褐色のアモルファス状固体として得られた(収量 580mg)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 8.26(1/3H,m), 8.16(2/3H,m), 8.09(1/3H,m), 8.07(1/3H,m), 8.03(1/3H,s), 8.00(2/3H,s), 7.85(1/3H,dd,J=0.5,8.4Hz), 7.70 - 7.66(2H,m,(phi)), 7.63(1/3H,s), 7.62(2/3H,s), 7.60(2/3H,dd,J=1.8,8.4Hz), 7.50(2/3H,d,J=8.4Hz), 7.18 ~ 7.13(2H,m,phi)

【0147】

実施例 31

1-エチル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール 1-エチル-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0148】

【化62】

THF is made to suspend 700 mg of the compounds of Example 27.

160 mg (60% in oil) of sodium hydride was added, and 45 minutes was stirred at the room temperature.

833 mg of ethyl iodide is added to this, and it stirs at 50 degree C 4 hours.

Furthermore 416 mg was added and it stirred further 4 hours at the same temperature.

Water was added to the reaction solution and it extracted by dichloromethane 100 ml.

After the solvent distillation, when column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=99:1) purified residuum, the mixture of a title compound was obtained as brown amorphous-like solid (yield of 580 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 8.26(1/3H,m), 8.16(2/3H,m), 8.09(1/3H,m), 8.07(1/3H,m), 8.03(1/3H,s), 8.00(2/3H,s), 7.85(1/3H,dd,J=0.5,8.4Hz), 7.70 - 7.66(2H,m,(phi)), 7.63(1/3H,s), 7.62(2/3H,s), 7.60(2/3H,dd,J=1.8,8.4Hz), 7.50 (2/3H,d,J=8.4Hz), 7.18 - 7.13(2H,m,(phi))

【0147】

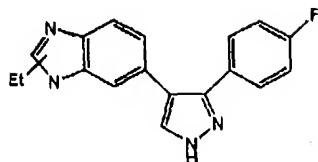
Example 31

1-ethyl- 6- [3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole- 4-yl] benzimidazole

1-ethyl- 5- [3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole- 4-yl] benzimidazole

【0148】

【COMPOUND 62】



## 【0149】

トリメチルシリルジアゾメタン (約 10% n-ヘキサン溶液) 4.83ml の THF 5 ml 溶液にて -78℃にて n-ブチルリチウム (1.6mol/l : n-ヘキサン溶液) 1.78ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。これに実施例 30 の化合物 550mg の THF10ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣を THF15ml に溶解させ、これに 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 5 ml を加え、室温にて 2.5 時間攪拌した。水 50ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=99:1 のち 98:2) にて精製した。高 R<sub>f</sub> 値を示す分画より 6-ピラゾール体が、また、低 R<sub>f</sub> 値を示す分画より 5-ピラゾール体が、ともに褐色不定形固体としてそれぞれ 110mg、153mg 得られた。

6-ピラゾール体

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.90(1H,s), 7.76(1H,s), 7.75(1H, dd, J=0.7, 8.4Hz), 7.45(2H, dd, J=

## [0149]

N-butyl lithium (1.6mol/l:n- hexane solution) 1.78 ml is added to a trimethyl silyl diazomethane (about 10% n-hexane solution) 4.83 ml THF 5 ml solution at -78 degree C. 20 minutes was stirred at the same temperature.

The THF 10 ml solution of 550 mg of the compounds of Example 30 is dropped at this for 20 minutes. It stirred for 2 hours, making it raise temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution was added and it extracted by dichloromethane 100 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

THF 15 ml is made to dissolve obtained residuum.

5 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl ammonium fluoride is added to this. It stirred at the room temperature 2.5 hours.

Precipitation was generated, when 50 ml of water was added and THF was distilled to under reduced pressure.

This is filtered. It washes in water. Column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=99:1 then 98:2) purified after drying.

6- pyrazole object from a fraction which shows a high R<sub>f</sub> value and 5- pyrazole objecta from fraction which shows a low R<sub>f</sub> value were respectively obtained 110 mg and 153 mg as brown amorphous solid.

6- pyrazole body

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 7.90(1H,s), 7.76(1H,s), 7.75 (1H,dd, J=0.7, 8.4Hz), 7.45 (2H,dd, J=8.7, 5.3Hz), 7.27(1H,s), 7.23 (1H,dd, J=1.6, 8.4Hz), 7.03 (2H,t, J=8.7Hz), 4.13 (2H,q, J=7.5Hz), 1.45 (3H,t, J=7.5Hz)

5- pyrazole body

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 7.93(1H,s),

8.7, 5.3 Hz), 7.27 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 7.03 (2H, t, J=8.7 Hz), 4.13 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.45 (3H, t, J=7.5 Hz)

5-ピラゾール体

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 7.93 (1H, s), 7.75 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.44 (2H, dd, J=8.7, 5.3 Hz), 7.34 (1H, dd, J=8.4, 0.5 Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.4, 1.5 Hz), 7.01 (2H, dd, J=8.7, 8.7 Hz), 4.24 (2H, q, J=7.3 Hz), 1.57 (2H, t, J=7.3 Hz)

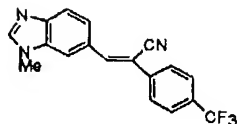
【0150】

実施例 32

1-メチル-6-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-シアノ]エチニルベンズイミダゾール

【0151】

【化63】



【0152】

製造例 8 の化合物 160 mg、4-トリフルオロメチルフェニルアセトニトリル 185 mg をエタノール 3 ml に溶解させ、28% ナトリウムメチラートのメタノール溶液 0.1 ml を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=97:3) にて精製した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-n-Hex より

7.75 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.44 (2H, dd, J=8.7, 5.3 Hz), 7.34 (1H, dd, J=8.4, 0.5 Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.4, 1.5 Hz), 7.01 (2H, dd, J=8.7, 8.7 Hz), 4.24 (2H, q, J=7.3 Hz), 1.57 (2H, t, J=7.3 Hz)

【0150】

Example 32

1-methyl-6-[2-(4-trifluoromethyl phenyl)-2-cyano] ethynyl benzimidazole

【0151】

【COMPOUND 63】

【0152】

160 mg of the compounds of a manufacture example 8, and 4-trifluoromethyl phenylacetonitrile 185 mg are made to dissolve in ethanol 3 ml.

0.1 ml of the methanol solutions of a 28% sodium methylate is added. It stirred for 2 hours at the room temperature.

Solvent is distilled from reaction solution.

Column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=97:3) purified residuum.

When it recrystallized from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-n-Hex,

再結晶すると標題化合物が無色粉末として得られた (収量 257mg)。

m.p.: 166~168°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :

8.26(1H,m,H-7), 8.00(1H,s,H-

2), 7.87(1H,d,J=8.4Hz,H-

4), 7.82(2H,d,J=8.2Hz,

φ), 7.76(1H,s,CH=), 7.72(2H,d,J=8.2Hz,,

φ), 7.67(1H,dd,J=1.8,8.4Hz,H-5), 3.93(3H,s,Me)

【0153】

実施例 33

1-メチル-6-[3-(4-

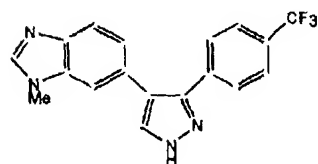
トリフルオロメチルフェニル)

-1H-ピラゾール-4-イ

ル] ベンズイミダゾール

【0154】

【化64】



【0155】

トリメチルシリルジアゾメタン

(約 10% n-ヘキサン溶液)

1.82ml の THF 2 ml 溶液に-

78°Cにてn-ブチルリチウム

(1.6mol/l : ヘキサン溶液)

1.34ml を加え、同温度にて 20

分間攪拌した。これに実施例 3

2 の化合物 250mg の THF 8 ml

the title compound was obtained as colorless powder (yield of 257 mg).

M. p.: 166-168 degree C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 8.26(1H,m,H-7),

8.00(1H,s,H-2), 7.87 (1H,d,J=8.4Hz,H-4), 7.82

(2H,d,J=8.2Hz, (phi)), 7.76(1H,s,CH=), 7.72

(2H,d,J=8.2Hz, (phi)), 7.67

(1H,dd,J=1.8,8.4Hz,H-5), 3.93(3H,s,Me)

【0153】

Example 33

1- methyl- 6-[3- (4-trifluoromethyl phenyl)- 1H-pyrazole- 4-yl] benzimidazole)

【0154】

【COMPOUND 64】

【0155】

N-butyl lithium (1.6mol/l: hexane solution) 1.34 ml is added to a trimethyl silyl diazomethane (about 10% n -hexane solution) 1.82 ml THF2 ml solution at -78 degree C. 20 minutes was stirred at the same temperature.

The THF8 ml solution of 250 mg of the compounds of Example 32 is dropped at this for 20 minutes. It stirred for 3 hours, making it raise temperature to a room temperature gradually.

溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら 3 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣を THF 5 ml に溶解させ、これに 1 M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 1.5ml を加え、室温にて 2 時間攪拌した。水 100ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=98:2) にて精製した。酢酸エチルより再結晶すると標題化合物が無色結晶として得られた (収量 218mg)。  
 m.p. : 213~215°C  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 7.89(1H,s,H-2), 7.76(1H,s), 7.76(1H,dd,J=8.4,0.7Hz,H-4), 7.62(1H,d,J=8.2Hz,H-4), 7.62(2H,d,J=8.2Hz,, φ), 7.56(2H,d,J=8.2Hz, φ), 7.29(1H,m,H-7), 7.21(1H,dd,J=8.4,1.6Hz,H-5), 3.77(3H,s,Me)

【0156】

実施例 34

1-メチル-6-[2-シアノ  
 -2-(2,4-ジフルオロフ  
 エニル)]エテニルベンズイミ  
 ダゾール

【0157】

【化65】

The saturated ammonium chloride solution was added and it extracted by dichloromethane 100 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

THF 5 ml is made to dissolve obtained residuum.

1.5 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl ammonium fluoride is added to this. It stirred for 2 hours at the room temperature.

Precipitation was generated, when 100 ml of water was added and THF was distilled to under reduced pressure.

This is filtered. It washes in water. Column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=98:2) purified after drying.

When it recrystallized from the ethyl acetate, the title compound was obtained as a colorless crystal (yield of 218 mg).

M. p.: 213-215 degree C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 7.89(1H,s,H-2), 7.76(1H,s), 7.76 (1H,dd,J=8.4,0.7Hz,H-4), 7.62 (2H,d,J=8.2Hz, (phi)), 7.56 (2H,d,J=8.2Hz, (phi)), 7.29(1H,m,H-7), 7.21 (1H,dd,J=8.4,1.6Hz,H-5), 3.77(3H,s,Me)

【0156】

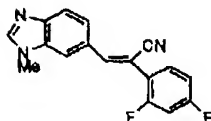
Example 34

1-methyl-6-[2-cyano-2-(2,4-difluoro phenyl)]  
 ethenyl benzimidazole

【0157】

[COMPOUND 65]





## 【0158】

製造例 8 の化合物 1.00g、2, 4-ジフルオロフェニルアセトニトリル 966mg をエタノール 11ml に溶解させ、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液 0.2ml を加え氷冷下で 7 時間攪拌した。析出した結晶を濾取、冷エタノール洗し、乾燥すると、標題化合物が無色結晶として得られた (収量 1.02g)。

m.p.: >300°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.22(1H,m,H-7), 7.98(1H,s,H-2), 7.85(1H,dd,J=8.4,0.7Hz,H-4), 7.66(1H,s), 7.62(1H,dd,J=8.4,1.6Hz,H-5), 7.62 ~ 7.56(1H,m,φ), 7.02 ~ 6.92(2H,m,φ), 3.92(3H,s,Me)

## 【0159】

実施例 35

1-メチル-6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1  
H-ピラゾール-4-イル]ベ  
ンズイミダゾール

## 【0160】

【化 66】

## 【0158】

1.00g of the compounds of a manufacture example 8,2,4-difluoro phenylacetonitrile 966 mg are made to dissolve (to ethanol 11 ml).

0.2 ml of the methanol solutions of a 28% sodium methylate was added, and it stirred for 7 hours by ice cooling.

The precipitated crystal is filtered and it washes by the cold ethanol.

Drying obtained the title compound as a colorless crystal (yield of 1.02g).

M.p.: >300 degrees C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(δ)(ppm): 8.22(1H,m,H-7), 7.98(1H,s,H-2), 7.85 (1H,dd,J=8.4,0.7Hz,H-4), 7.66(1H,s), 7.62 (1H,dd,J=8.4,1.6Hz,H-5), 7.62 - 7.56(1H,m,(φ)), 7.02 - 6.92(2H,m,(φ)), 3.92(3H,s,Me)

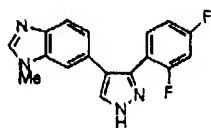
## 【0159】

Example 35

1- methyl- 6-[3- (2,4- difluoro phenyl)- 1H-pyrazole- 4-yl] benzimidazole)

## 【0160】

【COMPOUND 66】



## 【0161】

トリメチルシリルジアゾメタン (約 10% n-ヘキサン溶液) 12.2ml の THF 12ml 溶液にて -78°C にて n-ブチルリチウム (1.6mol/l : n-ヘキサン溶液) 8.95ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。これに実施例 34 の化合物 1.51g の THF 50ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら 3.5 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣を THF 20ml に溶解させ、これに 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 10.7ml を加え、室温にて 5 時間攪拌した。水 100ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=97:3) にて精製した。ジクロロメタンより再結晶すると標題化合物が無色の結晶として得られた (収量 1.65g)。

m.p.: 237~238°C

MS: 311 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 7.86 (1H, s, H-2), 7.80 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J=8.4, 0.7Hz, H-4), 7.36 ~ 7.30 (1H, m, φ), 7.27 (1H, m, H-7), 7.17 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz, H-

## 【0161】

N-butyl lithium (1.6mol/l: n-hexane solution) 8.95 ml is added to a trimethyl silyl diazomethane (about 10% n-hexane solution) 12.2 ml THF 12 ml solution at -78 degree C. 20 minutes was stirred at the same temperature.

The THF 50 ml solution of 1.51g of the compounds of Example 34 is dropped at this for 20 minutes. It stirred for 3.5 hours, making it raise temperature to a room temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution was added and it extracted by dichloromethane 100 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

THF 20 ml is made to dissolve obtained residuum.

10.7 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl ammonium fluoride is added to this. It stirred for 5 hours at the room temperature.

Precipitation was generated, when 100 ml of water was added and THF was distilled to under reduced pressure.

This is filtered and washed in water. Column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=97:3) purified after drying.

When it recrystallized from the dichloromethane, the title compound was obtained as a colorless crystal (yield of 1.65g).

M. p.: 237-238 degree C

MS: 311 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (delta) (ppm): 7.86 (1H, s, H-2), 7.80 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J=8.4, 0.7Hz, H-4), 7.36 - 7.30 (1H, m, (phi)), 7.27 (1H, m, H-7), 7.17 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz, H-5), 6.92 - 6.87 (1H, m, (phi)), 6.86 - 6.81 (1H, m, (phi)), 3.77 (3H, s, Me)

5), 6.92~6.87(1H, m,  $\phi$ ), 6.86~  
6.81(1H, m,  $\phi$ ), 3.77(3H, s, Me)

【0162】

実施例 36

1-メチル-6-[2-シアノ  
-2-(2-フルオロフェニル)  
エテニル] ベンズイミダゾール

[0162]

Example 36

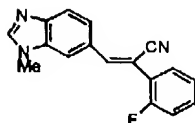
1- methyl- 6- [2 - cyano- 2-(2-fluorophenyl)  
ethenyl] benzimidazole

【0163】

[0163]

【化67】

[COMPOUND 67]



【0164】

製造例 8 の化合物 300mg、2-  
フルオロフェニルアセトニトリル  
253mg をエタノール 5ml に溶  
解させ、28%ナトリウムメチラ  
ートのメタノール溶液 0.1ml を  
加え室温で 3 時間攪拌した。反  
応液より溶媒を留去し、ジクロ  
ロメタン 50ml に抽出した。水  
洗し、MgSO<sub>4</sub>にて乾燥後、溶媒  
を留去して得られた残渣をその  
まま次の反応に使用した。

[0164]

300 mg of the compounds of a manufacture  
example 8 and 2-phlorophenyl acetonitrile 253  
mg is made to dissolve in ethanol 5 ml.

0.1 ml of the methanol solutions of a 28%  
sodium methylate was added, and it stirred for 3  
hours at the room temperature.

Solvent is distilled from reaction solution.

It extracted to dichloromethane 50 ml.

It washes in water.

After drying by MgSO<sub>4</sub>, residuum which  
distills solvent and was obtained was used to  
following reaction as it was.

【0165】

実施例 37

1-メチル-6-[3-(2-  
フルオロフェニル)-1H-ピ  
ラゾール-4-イル] ベンズイ  
ミダゾール

[0165]

Example 37

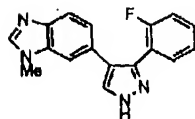
1- methyl- 6- [3-(2-fluorophenyl)-1H-pyrazole-  
4-yl] benzimidazole

【0166】

[0166]

【化 68】

[COMPOUND 68]



【0167】

トリメチルシリルジアゾメタン  
 (約 10% n-ヘキサン溶液)  
 6.38ml の THF 10ml 溶液にて  
 78℃にて n-ブチルリチウム  
 (1.6mol/l: ヘキサン溶液)  
 4.69ml を加え、同温度にて 20  
 分間攪拌した。これに実施例 3  
 6 の化合物 740mg の THF 8 ml  
 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々  
 に室温まで昇温させながら 4 時  
 間攪拌した。飽和塩化アンモニ  
 ウム溶液を加え、ジクロロメタ  
 ン 100ml で抽出した。有機層を  
 分取し、無水硫酸マグネシウム  
 で乾燥し、溶媒を留去した。得  
 られた残渣を THF 10ml に溶解  
 させ、これに 1M テトラブチル  
 アンモニウムフロリドの THF  
 溶液 5 ml を加え、室温にて 3 時  
 間攪拌した。水 100ml を加え、  
 減圧下に THF を留去すると、沈  
 澱が生じた。これを濾取、水洗、  
 乾燥後、カラムクロマトグラフ  
 ィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=98:2) にて  
 精製した。ジクロロメタンより  
 再結晶すると標題化合物が無色  
 結晶として得られた (収量  
 220mg)。  
 m.p.: 255~257℃

[0167]

N-butyl lithium (1.6mol/l: hexane solution) 4.69  
 ml is added to a trimethyl silyl diazomethane  
 (about 10% n-hexane solution) 6.38 ml THF 10  
 ml solution at -78 degree C. 20 minutes was  
 stirred at the same temperature.

The THF 8 ml solution of 740 mg of the  
 compounds of Example 36 is dropped at this for  
 20 minutes. It stirred for 4 hours, making it raise  
 temperature to a room temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution  
 was added and it extracted by dichloromethane  
 100 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

THF 10 ml is made to dissolve obtained  
 residuum.

5 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl  
 ammonium fluoride is added to this. It stirred for 3  
 hours at the room temperature.

Precipitation was generated, when 100 ml of  
 water was added and THF was distilled to under  
 reduced pressure.

This is filtered and washed in water. Column  
 chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=98:2) purified  
 after drying.

When it recrystallized from the  
 dichloromethane, the title compound was  
 obtained as a colorless crystal (yield of 220  
 mg).

M. p.: 255-257 degree C

MS: 293(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 7.85(1H, s, H-2),

MS:293(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 7.85(1H,s,H-2), 7.81(1H,s), 7.72(1H,dd,J=8.2,0.5Hz,H-4), 7.36 ~ 7.31(2H,m, φ), 7.30(1H,m,H-5), 7.21(1H,dd,J=8.2,1.6Hz,H-5), 7.15(1H,m, φ), 7.06(1H,m, φ), 3.76(3H,s,Me)

7.81(1H,s), 7.72 (1H,dd,J=8.2,0.5Hz,H-4), 7.36 - 7.31(2H,m,(phi)), 7.30(1H,m,H-5), 7.21 (1H,dd,J=8.2,1.6Hz,H-5), 7.15(1H,m,(phi)), 7.06(1H,m,(phi)), 3.76(3H,s,Me)

【0168】

実施例 38

1-イソプロピル-6-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)]エチニルベンズイミダゾール & 1-イソプロピル-5-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)]エチニルベンズイミダゾール

[0168]

Example 38

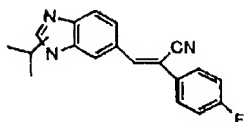
1- isopropyl- 6-[2- cyano- 2-(4-fluorophenyl)] ethenyl benzimidazole & 1- isopropyl- 5-[2- cyano- 2-(4-fluorophenyl)] ethenyl benzimidazole

【0169】

[0169]

【化69】

[COMPOUND 69]



【0170】

実施例 27 の化合物 840mg を THF に懸濁させ、水素化ナトリウム(60% in oil)154mg を加え、室温で 45 分間攪拌した。これにイソプロピルヨード 653mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水 50ml を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。溶媒を留去し、残渣

[0170]

THF is made to suspend 840 mg of the compounds of Example 27.

154 mg (60% in oil) of sodium hydride was added, and it stirred for 45 minutes at the room temperature.

Isopropyl iodide 653 mg was added to this, and it stirred for 3 hours at the room temperature.

50 ml of water was added to the reaction solution, and it extracted by dichloromethane

をカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=99:1) にて精製すると、標題化合物の混合物が褐色のアモルファス状固体として得られた (収量 790mg)。これを混合物のまま次の反応に使用した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.31, 8.16 (1H, m, m), 8.10, 8.07 (1H, s, s), 8.10 ~ 8.07 (0.5H, m), 7.85 (0.5H, dd, J=0.5, 8.4Hz), 7.70 ~ 7.67 (2H, m), 7.63, 7.67 (1H, s, s), 7.58 (0.5H, dd, J=1.8, 9.3Hz), 7.52 (0.5H, d, J=8.6Hz), 7.18 ~ 7.13 (2H, m), 4.76 ~ 4.65 (1H, m), 1.70, 1.68, 1.67, 1.66 (6H, s, s, s, s, Me)

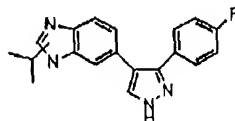
【0171】

実施例 39

1-イソプロピル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール 1-イソプロピル-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0172】

【化70】



100 ml.

Solvent is distilled.

When column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=99:1) purified residuum, the mixture of a title compound was obtained as brown amorphous-like solid (yield of 790 mg).

This was used to following reaction with the mixture.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) (delta) (ppm) : 8.31, 8.16 (1H, m, m), 8.10, 8.07 (1H, s, s), 8.10 - 8.07 (0.5H, m), 7.85 (0.5H, dd, J=0.5, 8.4Hz), 7.70 - 7.67 (2H, m), 7.63, 7.67 (1H, s, s), 7.58 (0.5H, dd, J=1.8, 9.3Hz), 7.52 (0.5H, d, J=8.6Hz), 7.18 - 7.13 (2H, m), 4.76 - 4.65 (1H, m), 1.70, 1.68, 1.67, 1.66 (6H, s, s, s, s, Me)

【0171】

Example 39

1-isopropyl-6-[3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-yl] benzimidazole  
 1-isopropyl-5-[3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-yl] benzimidazole

【0172】

【COMPOUND 70】

## 【0173】

トリメチルシリルジアゾメタン  
 (約 10% n-ヘキサン溶液)  
 6.62ml の THF10ml 溶液に-  
 78℃にて n-ブチルリチウム  
 (1.6mol/l,ヘキサン溶液) 25ml  
 を加え、同温度にて 20 分間攪  
 拌した。これに実施例 38 の化  
 合物 0.79g の THF10ml 溶液を  
 20 分かけて滴下し、徐々に室温  
 まで昇温させながら 3 時間攪拌  
 した。飽和塩化アンモニウム溶  
 液を加え、ジクロロメタン  
 100ml で抽出した。有機層を分  
 取し、無水硫酸マグネシウムで  
 乾燥し、溶媒を留去した。得ら  
 れた残渣を THF 5 ml に溶解さ  
 せ、これに 1 M テトラブチルア  
 ンモニウムフロリドの THF 溶  
 液 3 ml を加え、室温にて 1 時間  
 攪拌した。水 50ml を加え、減  
 圧下に THF を留去すると、沈澱  
 が生じた。これを濾取、水洗、  
 乾燥後、カラムクロマトグラフ  
 ィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=99:1 のち  
 99:2)にて精製した。高 R<sub>f</sub> 値を  
 示す分画より 6-ピラゾール体  
 が、また、低 R<sub>f</sub> 値を示す分画か  
 ら 5-ピラゾール体が、ともに  
 淡黄色不定形固体としてそれぞ  
 れ 105mg、194mg 得られた。

## 6-ピラゾール

MS:321(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
 13.05(1H,br,NH),8.26(1H,s),7.5  
 6(1H,d,J=8.4Hz),7.46 ~  
 7.40(3H,m),7.24 ~  
 7.10(2H,m),7.08(1H,dd,J=8.4,1  
 .6Hz),4.64 ~  
 4.57(1H,m),1.42(6H,d,J=6.8Hz)

## 5-ピラゾール

MS:321(MH<sup>+</sup>)

## [0173]

N-butyl lithium (1.6 mol/l, hexane solution) 25 ml  
 is added to a trimethyl silyl diazomethane  
 (about 10% n-hexane solution) 6.62 ml THF10  
 ml solution at -78 degree C. 20 minutes was  
 stirred at the same temperature.

The THF10 ml solution of 0.79g of the  
 compounds of Example 38 is dropped at this for  
 20 minutes. It stirred for 3 hours, making it raise  
 temperature to a room temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution  
 was added and it extracted by dichloromethane  
 100 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

THF5 ml is made to dissolve obtained  
 residuum.

3 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl  
 ammonium fluoride is added to this. 1 hour  
 stirring was carried out at the room temperature.

Precipitation was generated, when 50 ml of  
 water was added and THF was distilled to under  
 reduced pressure.

This is filtered and washed in water. Column  
 chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=99:1 back  
 99:2) purified after drying.

6- pyrazole object from a fraction which  
 shows a high R<sub>f</sub> value, and 5- pyrazole object  
 from a fraction which shows a low R<sub>f</sub> value were  
 both respectively obtained 105 mg and 194 mg  
 as pale yellow color amorphous solid.

## 6- pyrazole

MS:321(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-  
 d<sub>6</sub>)(delta)(ppm):13.05(1H,br,NH), 8.26(1H,s),  
 7.56 (1H,d,J=8.4Hz), 7.46 - 7.40(3H,m), 7.24 -  
 7.10(2H,m), 7.08 (1H,dd,J=8.4,1.6Hz), 4.64 -  
 4.57(1H,m), 1.42 (6H,d,J=6.8Hz)

## 5- pyrazole

MS:321(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-  
 d<sub>6</sub>)(delta)(ppm):13.00(1H,br,NH), 8.29(1H,s),  
 7.56 (1H,d,J=8.4Hz), 7.49(1H,m), 7.45 -  
 7.41(2H,m), 7.22 - 7.10(2H,m), 7.11  
 (1H,dd,J=8.4,1.3Hz), 4.75 - 4.68(1H,m), 1.50  
 (6H,d,J=6.8Hz)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
 13.00(1H,br,NH), 8.29(1H,s), 7.5  
 6(1H,d,J=8.4Hz), 7.49(1H,m), 7.  
 45 ~ 7.41(2H,m), 7.22 ~  
 7.10(2H,m), 7.11(1H,dd,J=8.4, 1.  
 3Hz), 4.75 ~  
 4.68(1H,m), 1.50(6H,d,J=6.8Hz)

【0174】

製造例 4

(2-ベンジルオキシエチル)  
 メチルチオメチルエーテル

[0174]

Manufacture example 4

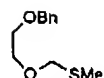
(2-benzyl oxyethyl) Methylthio methyl ether

【0175】

[0175]

【化71】

[COMPOUND 71]



【0176】

エチレングリコールモノベンジ  
 ルエーテル 9.132g をジメトキ  
 シエタン 60ml に溶解させ、氷  
 冷下、水素化ナトリウム (60%  
 in oil) 2.4g を加え、30 分攪拌し  
 た。ヨウ化ナトリウム 9.0g、ク  
 ロロメチルメチルスルフィド  
 5.02ml を加え、4℃にて 14 時  
 間攪拌した。反応液にチオ硫酸  
 ナトリウム水溶液を加え、ジク  
 ロロメタン 200ml で抽出した。  
 MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を留去  
 し、残渣をカラムクロマトグラ  
 フィー(n-Hex-EtoAc=10-1)にて  
 精製すると (2-ベンジルオキ  
 シエチル)メチルチオメチルエ  
 ーテルが無色の液体として

[0176]

Dimethoxyethane 60 ml is made to dissolve  
 ethylene glycol mono benzyl ether 9.132g.

Ice cooling and 2.4g (60% in oil) of sodium  
 hydride were added, and it stirred for 30  
 minutes.

9.0g of sodium iodide and chloromethyl  
 methyl sulfide 5.02 ml is added. It stirred for 14  
 hours at 4 degree C.

Sodium thiosulfate aqueous solution was  
 added to the reaction solution, and it extracted  
 by dichloromethane 200 ml.

Solvent is distilled after drying by MgSO<sub>4</sub>.

When column chromatography (n-Hex-  
 EtoAc=10-1) purified residuum, 4.10g of  
 methylthio (2-benzyl oxyethyl) methyl ethers  
 was obtained as a colorless liquid.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>)(δ)(ppm): 7.35 -  
 7.25(5H,m), 4.70(2H,s), 4.58(2H,s), 3.74 -  
 3.65(4H,m), 2.15(3H,s)



4.10g 得られた。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.35

~

7.25(5H,m), 4.70(2H,s), 4.58(2H,s), 3.74 ~

3.65(4H,m), 2.15(3H,s)

【0177】

製造例 5

(2-ベンジルオキシエチル)

クロロメチルエーテル

[0177]

Manufacture example 5

(2-benzyl oxyethyl) Chloromethyl ether

【0178】

[0178]

【化72】

[COMPOUND 72]



【0179】

(2-ベンジルオキシエチル)メチルチオメチルエーテルをジクロロメタン 41ml に溶解し、-78℃にてスルフェニルクロリド(SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)1.55ml のジクロロメタン 10ml 溶液を滴下し、徐々に室温まで昇温させながら2時間攪拌した。溶媒を留去すると、標題化合物が無色の液体として3.78g 得られた。これを精製せずに次の反応に使用した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 7.35 ~ 7.27(5H,m), 5.55(2H,s), 4.57(2H,s), 3.88 ~ 3.85(2H,m), 3.69 ~ 3.66(2H,m)

【0180】

実施例 40

[0179]

(2-benzyl oxyethyl) A methylthio methyl ether is dissolved to dichloromethane 41 ml.

Sulfonyl chloride (SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1.55 ml dichloromethane 10 ml solution is dropped at -78 degree C. It stirred for 2 hours, making it raise temperature to a room temperature gradually.

Distillation of the solvent obtained 3.78g of title compounds as a colorless liquid.

It used following reaction, without purifying this.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7.35 - 7.27(5H,m), 5.55(2H,s), 4.57(2H,s), 3.88 - 3.85(2H,m), 3.69 - 3.66(2H,m)

[0180]

Example 40

1-(2-benzoyloxy ethoxymethyl)-6-[2-cyano-2-(4-

1 - (2-ベンジルオキシエト  
 キシメチル) - 6 - [2-シア  
 ノ-2- (4-フルオロフェニ  
 ル)] エテニル ベンズイミダゾ  
 ール 1 - (2-ベンジルオキシ  
 エトキシメチル) - 5 - [2-  
 シアノ-2- (4-フルオロフ  
 エニル)] エテニル ベンズイミ  
 ダゾール

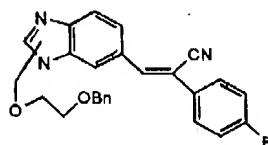
fluorophenyl)] ethenyl benzimidazole  
 1-(2-benzyloxy ethoxymethyl)-5-[2-cyano-2-(4-  
 fluorophenyl)] ethenyl benzimidazole

【0181】

[0181]

【化73】

[COMPOUND 73]



【0182】

実施例 27 の化合物 1.13g を THF20ml に溶解させ、水素化ナトリウム 201mg (60% in oil) を加え 30 分攪拌した。2-ベンジルオキシエトキシメチルクロライド 1.122g を加え、3 時間室温にて攪拌した。溶媒を留去し残渣をカラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=98-2)にて精製すると、標題化合物の混合物が褐色アモルファス状固体として 1.41g 得られた。これを混合物のまま次の反応に使用した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.23 ~ 8.19(1H,m), 8.09 ~ 8.02, 7.88 ~ 7.86(2H,m), 7.76 ~

[0182]

THF20 ml is made to dissolve 1.13g of the compounds of Example 27.

201 mg (60% in oil) of sodium hydride was added, and it stirred for 30 minutes.

2-benzyloxy ethoxymethyl chloride 1.122g was added, and it stirred at the room temperature for 3 hours.

Solvent is distilled. When column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=98-2) purified residuum, 1.41g of the mixtures of a title compound was obtained as brown amorphous-like solid.

This was used to following reaction with the mixture.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(δ)(ppm): 8.23 - 8.19(1H,m), 8.09 - 8.02, 7.88 - 7.86(2H,m), 7.76 - 7.58(4H,m), 7.38, ~7.27(5H,m), 7.18, ~7.13(2H,m, (φ)-F), 5.70, 5.67(2H,s, CH<sub>2</sub>) 5.30(s), 4.57 - 4.50(m)(2H), 3.80 - 3.60(4H,m)

7.58(4H,m),7.38, ~  
 7.27(5H,m),7.18, ~ 7.13(2H,m,  
 φ -  
 F),5.70,5.67(2H,s,CH<sub>2</sub>),5.30(s)  
 ,4.57 ~ 4.50(m)(2H),3.80 ~  
 3.60(4H,m)

## 【0183】

実施例 41

1-(2-ベンジルオキシエト  
 キシメチル) - 5 or 6 - [3 -  
 (4-フルオロフェニル) - 1  
 H-ピラゾール-4-イル] ベ  
 ンズイミダゾール

## [0183]

Example 41

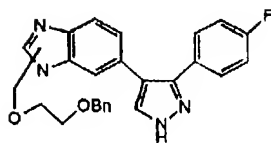
1-(2-benzyloxy ethoxymethyl) -5or6- [3-(4-  
 fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-yl] benzimidazole

## 【0184】

## [0184]

## 【化74】

## [COMPOUND 74]



## 【0185】

トリメチルシリルジアゾメタン  
 (約 10% n-ヘキサン溶液)  
 28ml の THF30ml 溶液に -78℃  
 にて n-ブチルリチウム  
 (1.6mol/l:ヘキサン溶液) 22ml  
 を加え、同温度にて 20 分間攪  
 拌した。これに実施例 40 の化  
 合物 4.9g の THF15ml 溶液を 20  
 分かけて滴下し、徐々に室温ま  
 で昇温させながら 3 時間攪拌し  
 た。飽和塩化アンモニウム溶液  
 を加え、ジクロロメタン 300ml  
 で抽出した。有機層を分取し、

## [0185]

N-butyl lithium (1.6mol/l: hexane solution) 22 ml  
 is added to a trimethyl silyl diazomethane  
 (about 10% n-hexane solution) 28 ml THF30 ml  
 solution at -78 degree C. 20 minutes was stirred  
 at the same temperature.

The THF15 ml solution of 4.9g of the  
 compounds of Example 40 is dropped at this for  
 20 minutes. It stirred for 3 hours, making it raise  
 temperature to a room temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution  
 was added and it extracted by dichloromethane  
 300 ml.

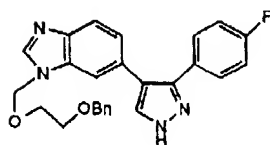
An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣を THF10ml に溶解させ、これに 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 50ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。水 500ml を加え、減圧下に THF を留去し、生じた沈澱を濾取し、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=99:1)にて精製した。第 1 画分より 6-ピラゾール体 1.92g が、第二画分より 5-ピラゾール体 2.12g が、褐色アモルファス状固体としてそれぞれ得られた。

【0186】

【化75】



【0187】

6-ピラゾール体

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 7.97(1H,s,H-2), 7.74(1H,d,J=8.4Hz,H-5), 7.71(1H,s), 7.45~7.40(2H,m,φ-F), 7.43(1H,m,H-8), 7.35~7.27(5H,m,φ), 7.25(1H,dd,J=8.4,1.65Hz,H-6), 6.99(2H,dd,J=8.7,8.7Hz,φ-F), 5.55(2H,s), 4.51(2H,s), 3.56~3.52(4H,m,O,O)

The solvent was distilled off.

THF10 ml is made to dissolve obtained residuum.

50 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl ammonium fluoride is added to this. It stirred for 3 hours at the room temperature.

500 ml of water is added and THF is distilled to under reduced pressure.

Produced precipitation is filtered.

Water wash, after drying, and column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=99:1) purified.

1.92g of 6- pyrazole objects from a first fraction, and 2.12g of 5- pyrazole objects from a second fraction were respectively obtained as brown amorphous-like solid.

[0186]

[COMPOUND 75]

[0187]

6- pyrazole body

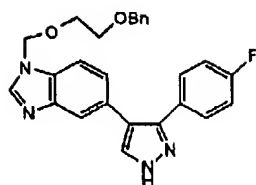
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(δ)(ppm): 7.97(1H,s,H-2), 7.74 (1H,d,J=8.4Hz,H-5), 7.71(1H,s), 7.45 - 7.40(2H,m,(φ)-F), 7.43(1H,m,H-8), 7.35 - 7.27(5H,m,(φ)), 7.25 (1H,dd,J=8.4,1.65Hz,H-6), 6.99 (2H,dd,J=8.7,8.7Hz,(φ)-F), 5.55(2H,s), 4.51(2H,s), 3.56 - 3.52(4H,m,O,O)

【0188】

[0188]

【化76】

[COMPOUND 76]



【0189】

5-ピラゾール体

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 7.98(1H,s,H-2), 7.75(1H,m,H-5), 7.73(1H,s), 7.47(1H,d,J=8.4Hz,H-8), 7.43(2H,dd,J=8.7,5.4Hz,φ-F), 7.35 ~ 7.29(5H,m,φ), 7.22(1H,dd,J=8.4,1.5Hz,H-7), 7.00(2H,dd,J=8.7,8.7Hz,φ-F), 5.64(2H,s), 4.53(2H,s), 3.63(4H,m,O,O)

[0189]

5- pyrazole body

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 7.98(1H,s,H-2), 7.75(1H,m,H-5), 7.73(1H,s), 7.47(1H,d,J=8.4Hz,H-8), 7.43(2H,dd,J=8.7,5.4Hz,(phi)-F), 7.35 - 7.29(5H,m,(phi)), 7.22(1H,dd,J=8.4,1.5Hz,H-7), 7.00(2H,dd,J=8.7,8.7Hz,(phi)-F), 5.64(2H,s), 4.53(2H,s), 3.63(4H,m,O,O)

【0190】

実施例 42

1-(2-ヒドロキシエトキシ  
 メチル)-6-[3-(4-フ  
 ルオロフェニル)-1H-ピラ  
 ザール-4-イル] ベンズイミ  
 ダゾール

[0190]

Example 42

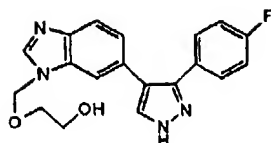
1-(2-hydroxy ethoxymethyl)-6-[3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-yl] benzimidazole

【0191】

[0191]

【化77】

[COMPOUND 77]



## 【0192】

Pd-C (10% wet)230mg をメタノール 10ml に懸濁し、1-(2-ベンジルオキシエトキシメチル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール 230mg のメタノール 5 ml 溶液及び 4 NHCl/ジオキサン 0.3ml を加え、常圧常温下、接触還元した。反応液を濾過し、母液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えアルカリ性とし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-THF(4:1)混液 100ml で抽出した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去後、THF より再結晶すると、標題化合物が無色粉末として 50mg 得られた。

m.p.:238~239°C

MS:353(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 13.08(1H,br,NH), 8.31(1H,s,H-2), 7.59(1H,dd,J=0.5,8.2Hz,H-5), 7.52(1H,br,s,H-8), 7.43(2H,dd,J=8.9,5.5Hz,φ), 7.22 ~ 7.06(2H,m,φ), 7.10(1H,dd,J=8.2,1.6Hz,H-6), 5.58(2H,s,N,O), 4.65(1H,m,O), 3.42~3.33(4H,m,O,O)

## 【0193】

実施例 4 3

1-(2-ヒドロキシエトキシメチル)-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミ

## 【0192】

Pd-C (10% wet)230 mg is suspended to methanol 10 ml.

1-(2-benzyloxy ethoxymethyl)-6-[3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-yl] benzimidazole 230 mg 4NHCl/methanol 5 ml solution and dioxane 0.3 ml are added. The catalytic reduction was carried out under atmospheric pressure normal temperature.

Reaction solution is filtered.

A saturated sodium hydrogencarbonate solution is added to mother liquid, and make that it is alkaline.

It extracted by 100 ml of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-THF (4:1) mixed liquids.

An organic layer is dried by MgSO<sub>4</sub>.

After distilling solvent, when it recrystallized from THF, 50 mg of title compounds was obtained as colorless powder.

M. p.:238-239 degree C

MS:353(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-

d<sub>6</sub>)(delta)(ppm):13.08(1H,br,NH), 8.31(1H,s,H-2), 7.59 (1H,dd,J=0.5,8.2Hz,H-5), 7.52 (1H,br,s,H-8), 7.43 (2H,dd,J=8.9,5.5Hz, (phi)), 7.22 ~ 7.06(2H,m,(phi)), 7.10 (1H,dd,J=8.2,1.6Hz,H-6), 5.58(2H,s,N,O), 4.65(1H,m,OH), 3.42 - 3.33(4H,m,O,O)

## 【0193】

Example 43

1-(2-hydroxy ethoxymethyl)-5-[3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-yl] benzimidazole

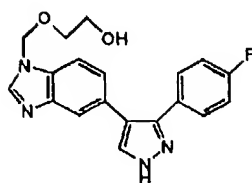
ダゾール

【0194】

[0194]

【化78】

[COMPOUND 78]



【0195】

Pd-C (10% wet)330mg をメタノール 10ml に懸濁し、1-(2-ベンジルオキシエトキシメチル)-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール 330mg のメタノール 5ml 溶液及び 4 NHCl/ジオキサン 0.5ml を加え、常温常圧下接触還元した。反応液を濾過し、母液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、アルカリ性とし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-THF(4:1) 混液 100ml で抽出した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> より再結晶すると標題化合物が無色粉末として 150mg 得られた。

m.p.:200~202°C

MS:353(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
 13.03(1H,br,NH), 8.33(1H,s,H-2), 7.58(1H,d,J=8.2Hz,H-8), 7.52(1H,d,J=1.3Hz,H-5), 7.43(2H,dd,J=8.8,5.5Hz,,

[0195]

Pd-C (10% wet)330 mg is suspended to methanol 10 ml.

1-(2-benzyloxy ethoxymethyl)-5-[3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-yl] benzimidazole 330 mg 4NHCl/methanol 5 ml solution and dioxane 0.5 ml are added. The catalytic reduction was carried out under the normal temperature atmospheric pressure.

Reaction solution is filtered.

A saturated sodium hydrogencarbonate solution is added to mother liquid, and make that it is alkaline.

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-THF (4:1) Mixed liquid It extracted by 100 ml.

An organic layer is dried by MgSO<sub>4</sub>.

After distilling solvent, when it recrystallized from CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub>, 150 mg of title compounds was obtained as colorless powder.

M. p.:200-202 degree C

MS:353(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(delta)(ppm):13.03(1H,br,NH), 8.33(1H,s,H-2), 7.58 (1H,d,J=8.2Hz,H-8), 7.52 (1H,d,J=1.3Hz,H-5), 7.43 (2H,dd,J=8.8,5.5Hz,(phi)), 7.24 - 7.08(2H,m,(phi)), 7.16 (1H,dd,J=1.3,8.2Hz,H-7), 5.65(2H,s,N,O), 4.68(1H,m,OH), 3.46 - 3.42(4H,m,O,O)

$\phi$  ), 7.24 ~ 7.08(2H, m,  
 $\phi$  ), 7.16(1H, dd, J=1.3, 8.2 Hz, H-  
 7), 5.65(2H, s, N, O), 4.68(1H, m, O  
 H), 3.46~3.42(4H, m, O, O)

【0196】

実施例 44

6- [2-シアノ- 2- (3-  
 メトキシフェニル) エテニル]  
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジ  
 ン

【0197】

【化79】

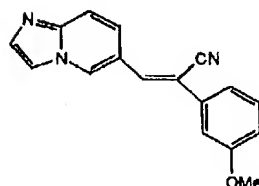
【0196】

Example 44

6- [2- cyano- 2-(3- methoxyphenyl) Ethenyl]  
 imidazo [1,2-a] pyridine

【0197】

【COMPOUND 79】



【0198】

イミダゾ [1, 2-a] ピリジ  
 ン- 6-カルボキシアルデヒド  
 500mg (3-メトキシフェニル)  
 アセトニトリル 527mg をエタ  
 ノール 10ml に溶解させ 28%ナ  
 トリウムメチラートのメタノー  
 ル溶液 0.1ml を加え、室温で1  
 時間攪拌した。反応液より溶媒  
 を留去し、残渣をカラムクロマ  
 トグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ 1 %  
 MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)にて精製する  
 と、標題化合物が淡黄色アモル  
 ファス状固体として得られた  
 (収量 785mg)。

【0198】

Imidazo [1,2-a] pyridine- 6- carboxy aldehyde  
 500 mg (3- methoxyphenyl) acetonitrile 527 mg  
 is made to dissolve in ethanol 10 ml. 0.1 ml of  
 the methanol solutions of a 28% sodium  
 methylate is added. 1 hour stirring was carried  
 out at the room temperature.

Solvent is distilled from reaction solution.

When column chromatography (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub>, -  
 1% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) purified residuum, the  
 title compound was obtained as pale yellow  
 color amorphous-like solid (yield of 785 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-  
 d<sub>6</sub>)( $\delta$ )(ppm): 3.81(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7.02  
 (1H, d, J=9.0 Hz, C-13), 7.29(1H, s, C-10), 7.30  
 (1H, d, J=9.0 Hz, C-11), 7.43 (1H, t, J=9.0 Hz, C-12),  
 7.66(1H, s, C-9), 7.73 (1H, d, J=9.5 Hz, C-7), 7.93



<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : (1H,d,J=9.5Hz,C-8), 8.06(1H,s,C-3),  
 3.81(3H,s,OCH<sub>3</sub>),7.02(1H,d,J= 8.11(1H,s,C-2), 9.05(1H,s,C-5)  
 9.0Hz,C-13),7.29(1H,s,C-  
 10),7.30(1H,d,J=9.0Hz,C-  
 11),7.43(1H,t,J=9.0Hz,C-  
 12),7.66(1H,s,C-  
 9),7.73(1H,d,J=9.5Hz,C-  
 7),7.93(1H,d,J=9.5Hz,C-  
 8),8.06(1H,s,C-3),8.11(1H,s,C-  
 2),9.05(1H,s,C-5)

【0199】

実施例 45

5 - [ 3 - ( 3 - メトキシフェ  
 ニル ) - 1 H - ピラゾール - 4  
 - イル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ]  
 ピリジン

[0199]

Example 45

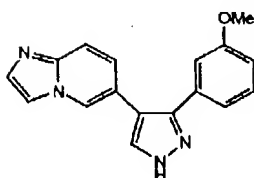
5- [3-(3- methoxyphenyl)-1H-pyrazole- 4-yl]  
 imidazo [1,2-a] pyridine

【0200】

[0200]

【化80】

[COMPOUND 80]



【0201】

トリメチルシリルジアゾメタン  
 (約 10% n - ヘキサン溶液)  
 4.34ml の THF 8 ml 溶液に -  
 78°Cにて n - ブチルリチウム  
 (1.6mol/l : n - ヘキサン溶液)  
 1.70ml を加え、同温度にて 20  
 分間攪拌した。これに実施例 4  
 4 の化合物 500mg の THF 8 ml  
 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々

[0201]

N-butyl lithium (1.6mol/l:n- hexane solution)  
 1.70 ml is added to a trimethyl silyl  
 diazomethane (about 10% n -hexane solution)  
 4.34 ml THF 8 ml solution at -78 degree C. 20  
 minutes was stirred at the same temperature.

The THF 8 ml solution of 500 mg of the  
 compounds of Example 44 is dropped at this for  
 20 minutes. 1 hour stirring was carried out,  
 making it raise temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution  
 was added and it extracted by dichloromethane

に昇温させながら1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 30ml で抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣を THF10ml に溶解させ、これに1Mテトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 1.1ml を加え、室温にて1時間攪拌した。水 10ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=O = 9 : 1) にて精製すると標題化合物が淡黄色アモルファス状固体として得られた (収量 100mg)。  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) :  
 3.75(3H,s,OCH<sub>3</sub>), 6.91(1H,dd,J=1.6Hz,9.0Hz,C-13), 7.02 ~ 7.04(2H,m,C-10,C-12), 7.11(1H,dd,J=1.6Hz,9.0Hz,C-11), 7.30(1H,d,J=9.0Hz,C-7), 7.54(1H,s,C-9), 7.57(1H,d,J=9.0Hz,C-8), 7.64(1H,s,C-3), 7.74(1H,s,C-2), 8.11(1H,s,C-5)

【0202】

製造例 6

5-ヒドロキシメチル-ベンズ  
 イミダゾール

【0203】

【化81】

30 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

THF10 ml is made to dissolve obtained residuum.

1.1 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl ammonium fluoride is added to this. 1 hour stirring was carried out at the room temperature.

Precipitation was generated, when 10 ml of water was added and THF was distilled to under reduced pressure.

This is filtered and washed in water. After drying, when column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=O = 9:1) purified the title compound was obtained as pale yellow color amorphous-like solid (yield of 100 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.75(3H,s,OCH<sub>3</sub>), 6.91  
 (1H,dd,J=1.6Hz,9.0Hz,C-13), 7.02-7.04  
 (2H,m,C-10,C-12), 7.11  
 (1H,dd,J=1.6Hz,9.0Hz,C-11), 7.30  
 (1H,d,J=9.0Hz,C-7), 7.54(1H,s,C-9), 7.57  
 (1H,d,J=9.0Hz,C-8), 7.64(1H,s,C-3),  
 7.74(1H,s,C-2), 8.11(1H,s,C-5)

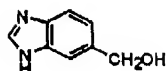
[0202]

Manufacture example 6

5-hydroxy methyl- benzimidazole

[0203]

[COMPOUND 81]



## 【0204】

水素化リチウムアルミニウム 14.051g を THF150ml に懸濁させ、室温でベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル 32.381g の THF300ml 溶液を 40 分間かけて滴下した。10 分後に THF200ml を加え室温で 2.5 時間攪拌したのち、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライト濾過した。減圧下溶媒留去し、得られた残渣にメタノールとクロロホルムを加え、再びセライト濾過し減圧下溶媒留去すると標題化合物が 32.89g 得られた。これは粗精製のまま次の反応に用いた。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.58(2H,s), 5.02 ~ 5.30(1H,br), 7.12(1H,dd,J=1.2,8.4Hz), 7.49 ~ 7.50(1H,m), 7.50(1H,d,J=8.4Hz), 8.16(1H,s)

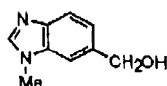
## 【0205】

製造例 7

1-メチル-6-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール

## 【0206】

## 【化82】



## [0204]

THF150 ml is made to suspend lithium hydride aluminium 14.051g.

The benz imidazole- 5- carboxylic acid methyl ester 32.381g THF300 ml solution was dropped at the room temperature 40 minutes.

THF200 ml is added in 10 minutes. After stirring for 2.5 hours at a room temperature, saturated ammonium chloride aqueous solution is added. Cerite filtration was carried out. The under reduced pressure solvent distillation is carried out.

Methanol and chloroform are added to obtained residuum. Cerite filtration is carried out again, and when the under reduced pressure solvent distillation was carried out, 32.89g of title compounds was obtained.

This was used for following reaction with a form of crude refined.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(delta)(ppm):4.58(2H,s)  
5.02 - 5.30(1H,br), 7.12 (1H,dd,J=1.2,8.4Hz),  
7.49 - 7.50(1H,m), 7.50 (1H,d,J=8.4Hz),  
8.16(1H,s)

## [0205]

Manufacture example 7

1- methyl- 6- hydroxymethyl benzimidazole

## [0206]

## [COMPOUND 82]

## 【0207】

6-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール 27.36g を DMF135ml に溶解し、そこに水素化ナトリウム（鉱油含む。含量約 60%）7.426g を加え、室温で 30 分間攪拌した。そこにヨウ化メチル 11.5ml を室温で 20 分間かけて加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。水を加えたのち減圧下溶媒留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Acetone=1/1 → 1/2 → 1/3）にて精製し、標題化合物 9.87g をアモルファス状固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.80(3H,s), 4.60(2H,d,J=5.6Hz), 5.20(1H,dt,J=2.4,5.6Hz), 7.14(1H,d,J=8.0Hz), 7.48(1H,br,s), 7.55(1H,d,J=8.0Hz), 8.11(1H,s)

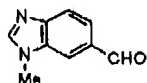
## 【0208】

製造例 8

1-メチル-6-ホルミルベンズイミダゾール

## 【0209】

## 【化83】



## 【0210】

## [0207]

6- hydroxymethyl benzimidazole 27.36g is dissolved to DMF135 ml. 7.426g of sodium hydride is added there (mineral oil is contained. About 60% of content).

30 minutes was stirred at the room temperature.

11.5 ml of methyl iodide is added there at a room temperature 20 minutes. Furthermore 1 hour stirring was carried out at the room temperature.

The after that under reduced pressure solvent distillation of water is added and carried out.

Obtained residuum is purified with silica gel column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Acetone=1/1->1/2->1/3).

9.87g of title compounds was obtained as amorphous-like solid.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(delta)(ppm): 3.80(3H,s), 4.60 (2H,d,J=5.6Hz), 5.20 (1H,dt,J=2.4,5.6Hz), 7.14 (1H,d,J=8.0Hz), 7.48(1H,br,s), 7.55 (1H,d,J=8.0Hz), 8.11(1H,s)

## [0208]

Manufacture example 8

1- methyl- 6- formyl benzimidazole

## [0209]

## [COMPOUND 83]

## [0210]

1-メチル-6-ヒドロキシベン  
 チルベンズイミダゾール 9.74g  
 をアセトン 200ml に懸濁させ、  
 活性二酸化マンガン 30.309g を  
 加えて室温で 13 時間攪拌した。  
 さらに活性二酸化マンガン  
 10.080g を加え 5 時間加熱還流  
 した。セライトとシリカゲルで  
 濾過し、残渣をクロロルム：メ  
 タノール 1：1 で洗浄した。濾  
 液を減圧下溶媒留去して得られ  
 た残渣をシリカゲルカラムクロ  
 マトグラフィー  
 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1 → 50/1 →  
 10/1)にて精製し、標題化合物  
 3.7g を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) :  
 3.94(3H,s), 7.84(1H,dd, J=1.4, 8.  
 0Hz), 7.92(1H,d, J=8.0Hz), 8.00(  
 1H,br,s), 8.05(1H,s), 10.12(1H,s)

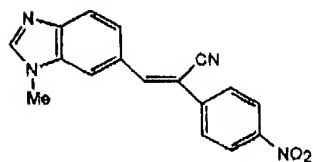
【0211】

実施例 46

1-メチル-6-[2-シアノ  
 -2-(4-ニトロフェニル)  
 エテニル] ベンズイミダゾール

【0212】

【化84】



【0213】

製造例 8 の化合物 336mg、(4

Acetone 200 ml is made to suspend 1- methyl-  
 6- hydroxymethyl benzimidazole 9.74g.

30.309g of activity manganese dioxide was  
 added, and it stirred for 13 hours at the room  
 temperature.

Furthermore 10.080g of activity manganese  
 dioxide was added, and it heat-refluxed for 5  
 hours.

It filters by cerite and silica gel.

Residuum was washed with  
 chloroform:methanol 1:1.

The under reduced pressure solvent distillation  
 of the filtrate is carried out. Obtained residuum  
 is purified with silica gel column  
 chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1 → 50/1 -  
 >10/1).

3.7g of title compounds was obtained.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.94(3H,s), 7.84  
 (1H,dd, J=1.4, 8.0Hz), 7.92 (1H,d, J=8.0Hz),  
 8.00(1H,br,s), 8.05(1H,s), 10.12(1H,s)

[0211]

Example 46

1- methyl- 6- [2 - cyano- 2-(4-nitrophenyl)  
 ethenyl] benzimidazole

[0212]

[COMPOUND 84]

[0213]

336 mg of the compounds of a manufacture

ーニトロフェニル)アセトニトリル 348mg をエタノール 10ml に溶解させ、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液 1ml を加え室温で1時間攪拌した。析出した結晶を濾取、冷エタノール洗し、乾燥すると、標題化合物が深緑色結晶として得られた (収量 580mg(EtOH-IPE))。

m.p.:249~251°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.96(3H,s,-CH<sub>3</sub>), 7.71,(1H,dd,J=1.6Hz,8.4 Hz,C-7), 7.85,(1H,s,C-9), 7.88(2H,d,J=8.8Hz,C10,C13), 7.89(1H,d,J=8.4Hz,C-8), 8.03(1H,s,C-5), 8.30(1H,s,C-2), 8.33(2H,d,J=8.8Hz,C11,C12)

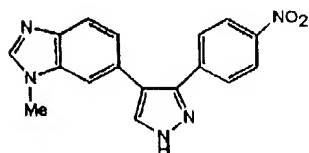
【0214】

実施例 47

1-メチル-6-[3-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0215】

【化85】



【0216】

トリメチルシリルジアゾメタン (約 10% n-ヘキサン溶液)

example 8 and acetonitrile (4-nitrophenyl) 348 mg is made to dissolve in ethanol 10 ml.

1 ml of the methanol solutions of a 28% sodium methylate was added, and 1 hour stirring was carried out at the room temperature. The precipitated crystal is filtered and it washes by the cold ethanol.

Drying obtained the title compound as a dark green colour crystal (yield of 580 mg (EtOH-IPE)).

M. p.:249-251 degree C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm):3.96(3H,s,-CH<sub>3</sub>), 7.71 (1H,dd,J=1.6Hz,8.4Hz,C-7), 7.85,(1H,s,C-9), 7.88 (2H,d,J=8.8Hz,C10,C13), 7.89 (1H,d,J=8.4Hz,C-8), 8.03(1H,s,C-5), 8.30(1H,s,C-2), 8.33 (2H,d,J=8.8Hz,C11,C12)

[0214]

Example 47

1-methyl- 6- [3-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazole- 4-yl] benzimidazole

[0215]

[COMPOUND 85]

[0216]

N-butyl lithium (1.6mol/l: hexane solution) 5.6 ml is added to a trimethyl silyl diazomethane (about 10% n-hexane solution) 4.5 ml THF9 ml

4.5ml の THF 9 ml 溶液に  $-78^{\circ}\text{C}$  にて n-ブチルリチウム (1.6mol/l:ヘキサン溶液) 5.6ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。これに実施例 46 の化合物 570mg の THF 30ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら 4 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 30ml で抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣を THF 2 ml に溶解させ、これに 1 M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 2.5ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。水 10ml を加え減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim 1\% \text{ MeOH}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) にて精製した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -IPE より再結晶すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた (収量 250mg)。

m.p.:  $244 \sim 247^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) :  
 3.80 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 7.07 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ , C7), 7.54 (1H, s, C-5), 7.61 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ , C8), 7.71 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ , C10, C12), 8.05 (1H, s, C2), 8.17 (2H, m, C11, C13), 8.20 (1H, s, C9), 13.41 (1H, br, s, NH)

**[0217]**

実施例 48

1-メチル-6-[3-(4-アミノフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

solution at  $-78^{\circ}\text{C}$ . 20 minutes was stirred at the same temperature.

The THF 30 ml solution of 570 mg of the compounds of Example 46 is dropped at this for 20 minutes. It stirred for 4 hours, making it raise temperature to a room temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution was added and it extracted by dichloromethane 30 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

THF 2 ml is made to dissolve obtained residuum.

2.5 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl ammonium fluoride is added to this. 1 hour stirring was carried out at the room temperature.

Precipitation was generated, when 10 ml of water was added and THF was distilled to under reduced pressure.

This is filtered and washed in water. After drying, column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , - 1% MeOH in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) purified.

When it recrystallized from  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -IPE, the title compound was obtained as a pale yellow color crystal (yield of 250 mg).

M. p.:  $244-247^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ( $\delta$ ) (ppm): 3.80 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 7.07 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ , C7), 7.54 (1H, s, C-5), 7.61 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ , C8), 7.71 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ , C10, C12), 8.05 (1H, s, C2), 8.17 (2H, m, C11, C13), 8.20 (1H, s, C9), 13.41 (1H, br, s, NH)

**[0217]**

Example 48

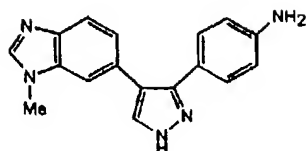
1- methyl- 6- [3-(4-aminophenyl)-1H-pyrazole-4-yl] benzimidazole

【0218】

[0218]

【化86】

[COMPOUND 86]



【0219】

実施例47の化合物 25mg をメタノール 3 ml に溶解し、1 NHCl 0.2ml 10% Pd-C46mg を加え、系内を水素置換して常温、常圧で1時間攪拌した。反応液をセライト濾過し濾液を減圧留去し、残渣を水 5 ml で希釈し酢酸エチル 15ml で抽出した。を加え、重曹水、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた (収量 13mg)。

m.p.: 145~147°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 3.79(3H,s,CH<sub>3</sub>), 6.65(2H,d,J=8.6 Hz,C10,C12), 7.23(2H,d,J=8.6 Hz,C11,C13), 7.24 ~ 7.25(1H,m,C7), 7.35(1H,s,C5), 7.71(1H,d,J=8.4 Hz,C8), 7.72(1H,s,C2), 7.85(1H,s,C9)

【0220】

実施例49

1-メチル-6-[2-シアノ

[0219]

25 mg of the compounds of Example 47 is dissolved to methanol 3 ml.

1NHCl 0.2 ml 10% Pd-C46 mg is added. Hydrogen substitution of the inside system was carried out, and 1 hour stirring was carried out by normal temperature and the atmospheric pressure.

The cerite filtration of the reaction solution is carried out, and a filtrate is depressurizingly distilled.

Residuum was diluted by 5 ml of water, and it extracted by 15 ml of ethyl acetates.

This is added. It washes by the sodium hydrogen carbonate solution, water, and the saturated salt solution. After drying by magnesium sulfate, distillation under reduced pressure of the solvent is carried out. The title compound was obtained as a pale yellow color crystal (yield of 13 mg).

M. p.: 145-147 degree C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 3.79(3H,s,CH<sub>3</sub>), 6.65 (2H,d,J=8.6 Hz,C10,C12), 7.23 (2H,d,J=8.6 Hz,C11,C13), 7.24 - 7.25(1H,m,C7), 7.35(1H,s,C5), 7.71 (1H,d,J=8.4 Hz,C8), 7.72(1H,s,C2), 7.85(1H,s,C9)

[0220]

Example 49

1- methyl- 6- [2 - cyano- 2-(3,4- dimethoxy phenyl) ethenyl] benzimidazole



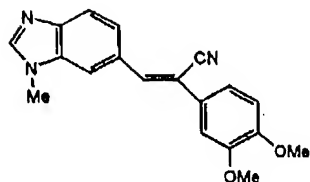
— 2 — (3, 4-ジメトキシフェニル) エテニル] ベンズイミ  
 ダール

【0221】

[0221]

【化87】

[COMPOUND 87]



【0222】

製造例 8 の化合物 500mg、  
 (3, 4-ジメトキシフェニル)  
 アセトニトリル 500mg をエタ  
 ノール 7 ml に溶解させ、28%ナ  
 トリウムメチラートのメタノ  
 ール溶液 0.2ml を加え室温で 3 時  
 間攪拌した。析出した結晶を濾  
 取、冷エタノール洗し、乾燥す  
 ると、標題化合物が乳白色結晶  
 として得られた (収量 825mg)。  
 m.p.: 175~177°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 3.93(3H,s,CH<sub>3</sub>), 3.95(3H,s,CH<sub>3</sub>),  
 3.99(3H,s,CH<sub>3</sub>), 6.94(1H,d,J=8.  
 6Hz,C11), 7.18(1H,d,J=2.2Hz,C  
 12), 7.29(1H,dd,J=2.2Hz,8.6Hz,  
 C10), 7.59(1H,s,C9), 7.63(1H,dd  
 ,J=1.7Hz,8.4Hz,C7), 7.84(1H,d,  
 J=8.4Hz,C8), 7.97(1H,s,C2), 8.2  
 1(1H,d,J=1.7Hz,C5)

【0223】

実施例 50

[0222]

500 mg of the compounds of a manufacture  
 example 8 and acetonitrile (3,4- dimethoxy  
 phenyl) 500 mg is made to dissolve (to ethanol  
 7 ml).

0.2 ml of the methanol solutions of a 28%  
 sodium methylate was added, and it stirred for 3  
 hours at the room temperature.  
 The precipitated crystal is filtered and it washes  
 by the cold ethanol.

Drying obtained the title compound as a  
 milky-white colour crystal (yield of 825 mg).

M. p.: 175-177 degree C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 3.93(3H,s,CH<sub>3</sub>),  
 3.95(3H,s,CH<sub>3</sub>), 3.99(3H,s,CH<sub>3</sub>), 6.94  
 (1H,d,J=8.6Hz,C11), 7.18 (1H,d,J=2.2Hz,C12),  
 7.29 (1H,dd,J=2.2Hz,8.6Hz,C10),  
 7.59(1H,s,C9), 7.63 (1H,dd,J=1.7Hz,8.4Hz,C7),  
 7.84 (1H,d,J=8.4Hz,C8), 7.97(1H,s,C2), 8.21  
 (1H,d,J=1.7Hz,C5)

[0223]

Example 50

1-メチル-6-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

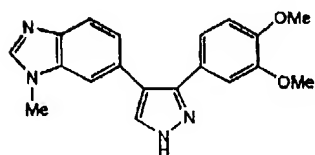
1-methyl-6-[3-(3,4-dimethoxy phenyl)-1H-pyrazole-4-yl] benzimidazole)

【0224】

[0224]

【化88】

[COMPOUND 88]



【0225】

トリメチルシリルジアゾメタン (約 10% n-ヘキサン溶液) 5.9ml の THF 9 ml 溶液に -78°C にて n-ブチルリチウム (1.6mol/l; ヘキサン溶液) 4.7ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。これに実施例 49 の化合物 800mg の THF 10ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 50ml で抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣を THF 10ml に溶解させ、これに 1 M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 5 ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。水 20ml を加え減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラム

[0225]

N-butyl lithium (1.6mol/l; hexane solution) 4.7 ml was added to the trimethyl silyl diazomethane (about 10% n-hexane solution) 5.9 ml THF 9 ml solution at -78 degree C, and 20 minutes was stirred at the same temperature.

The THF 10 ml solution of 800 mg of the compounds of Example 49 is dropped at this for 20 minutes. It stirred for 2 hours, making it raise temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution was added and it extracted by dichloromethane 50 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

THF 10 ml is made to dissolve obtained residuum.

5 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl ammonium fluoride was added to this, and 1 hour stirring was carried out at the room temperature.

Precipitation was generated, when 20 ml of water was added and THF was distilled to under reduced pressure.

This is filtered and washed in water. After drying, column chromatography (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub>, - 1%

クロマトグラフィー( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim 1\% \text{ MeOH}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )にて精製した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ より再結晶すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた(収量 390mg)。

m.p.: 215~218°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  (ppm) :  
 3.66(3H,s, $\text{CH}_3$ ), 3.79(3H,s, $\text{CH}_3$ ),  
 3.89(3H,s, $\text{CH}_3$ ), 6.83(1H,d,J=8.2Hz,C11),  
 6.99(1H,d,J=2.0Hz,C10),  
 7.03(1H,dd,J=2.0Hz,8.2Hz,C12),  
 7.27(1H,dd,J=2.2Hz,8.4Hz,C7),  
 7.35(1H,d,J=2.2Hz,C5),  
 7.73(1H,d,J=8.4Hz,C8),  
 7.76(1H,s,C2),  
 7.86(1H,s,C9)

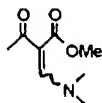
【0226】

製造例 9

メチル [2 - アセチル - 3 -  
 (N, N - ジメチルアミノ)] ア  
 クリレート

【0227】

【化 89】



【0228】

メチルアセトアセテート 11g を N, N - ジメチルホルムアミド 100ml に溶解し、N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 27ml を加え 100°C で 2 時間加温した。N, N - ジメチルホルムアミドを減圧留去し、

MeOH in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) purified.

When it recrystallized from  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , the title compound was obtained as a pale yellow color crystal (yield of 390 mg).

M. p.: 215-218 degree C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(\delta)(\text{ppm})$ : 3.66(3H,s, $\text{CH}_3$ ),  
 3.79(3H,s, $\text{CH}_3$ ), 3.89(3H,s, $\text{CH}_3$ ), 6.83  
 (1H,d,J=8.2Hz,C11), 6.99 (1H,d,J=2.0Hz,C10),  
 7.03 (1H,dd,J=2.0Hz,8.2Hz,C12), 7.27  
 (1H,dd,J=2.2Hz,8.4Hz,C7), 7.35  
 (1H,d,J=2.2Hz,C5), 7.73 (1H,d,J=8.4Hz,C8),  
 7.76(1H,s,C2), 7.86(1H,s,C9)

【0226】

Manufacture example 9

Methyl [2 - acetyl- 3- (N,N-dimethylamino)]  
 acrylate

【0227】

【COMPOUND 89】

【0228】

Methyl acetoacetate 11g is dissolved to N,N-dimethylformamide 100 ml. N,N-dimethylformamide dimethyl acetal 27 ml was added and it heated for 2 hours at 100 degree C.

N,N-dimethylformamide is depressurizingly distilled.

When the silica gel chromatography purified residuum ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , - 1% MeOH in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),

残渣をシリカゲルクロマトグラフィにて (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ 1 % MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 精製すると標題化合物が茶色油状物質として得られた (収量 11.2g)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ. (ppm) :  
 2.32(3H,s), 2.88(3H,s), 2.97(3H,s),  
 3.76(3H,s), 7.70(0.7H,s), 8.01(0.3H,s)

the title compound was obtained as a brown oily substance (yield of 11.2g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(δ)(ppm): 2.32(3H,s),  
 2.88(3H,s), 2.97(3H,s), 3.76(3H,s),  
 7.70(0.7H,s), 8.01(0.3H,s)

【0229】

製造例 10

メチル-3-メチルピラゾール  
-4-カルボキシレート

[0229]

Manufacture example 10

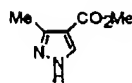
Methyl- 3-methyl pyrazole- 4-carboxylate

【0230】

[0230]

【化90】

[COMPOUND 90]



【0231】

メチル [2-アセチル-3-(N,N-ジメチルアミノ)] アクリレート 11g をエタノール 100ml に溶解し、ヒドラジン 1 水和物 6.4g を加え 80°C で 2 時間加温した。反応液を減圧留去し残渣を酢酸エチル 200ml に溶解し、氷、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去すると、標題化合物が淡黄色アモルファス状固体として得られた (収量 5.8g)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) :  
 2.57(3H,s), 3.84(3H,s), 7.97(1H,s)

[0231]

Methyl [2- acetyl- 3- (N,N-dimethylamino)] acrylate 11g is dissolved to ethanol 100 ml.

6.4g of hydrazine 1 hydrates was added, and it heated for 2 hours at 80 degree C.

Reaction solution is depressurizingly distilled and residuum is dissolved to 200 ml of ethyl acetates.

It washes by ice and the saturated salt solution. Solvent is distilled after drying by magnesium sulfate. The title compound was obtained as pale yellow color amorphous-like solid (yield of 5.8g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.57(3H,s), 3.84(3H,s), 7.97(1H,s)

【0232】

実施例 51

2-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3-メチル-ピラゾール-4-イル]-6-ヒドロキシプリン

2-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-5-メチル-ピラゾール-4-イル]-6-ヒドロキシプリン

[0232]

Example 51

2-[1-(2-trimethyl silyl ethoxymethyl)-3-methyl-pyrazole-4-yl]-6-hydroxypurine

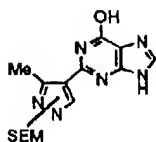
2-[1-(2-trimethyl silyl ethoxymethyl)-5-methyl-pyrazole-4-yl]-6-hydroxypurine

【0233】

[0233]

【化91】

[COMPOUND 91]



【0234】

メチル-3-メチルピラゾール-4-カルボキシレート 3g を N,N-ジメチルホルムアミド 30ml に溶解し、水素化ナトリウム (60% in 鉱油) 857mg を加え氷冷下 30 分撹拌した。次いで 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロライド 3.9g を加え室温で 30 分撹拌した。反応液に水 40ml、酢酸エチル 200ml を加え、有機層を分取し、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール 60ml、H<sub>2</sub>O 20ml に溶解し

[0234]

Methyl-3-methyl pyrazole-4-carboxylate 3g is dissolved to N,N-dimethylformamide 30 ml.

857 mg (60% in mineral oil) of sodium hydride was added, and it stirred for ice cooling 30 minutes.

Subsequently 3.9g of 2-(trimethyl silyl)ethoxymethyl chlorides was added, and it stirred at the room temperature for 30 minutes. 40 ml of water and 200 ml of ethyl acetates are added to reaction solution, and an organic layer is aliquoted.

It washes by water and the saturated salt solution. The solvent was depressurizingly distilled after drying by magnesium sulfate.

Obtained residuum is dissolved (to ethanol 60 ml and H<sub>2</sub>O 20 ml). NaOH 1.2g was added and 40 minutes was heat-refluxed.

NaOH 1.2g を加え、40 分間加熱還流した。反応液を減圧留去し水 30ml、酢酸エチル 200ml を加え、水層を 1 N HCl にて酸性にした。水層を酢酸エチル 200ml で抽出、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒を留去すると白色固体が 4.81g 得られた。このうち 2.5g をトルエン 25ml に溶解し塩化チオニル 1.3g を加え 60°C にて 40 分間加温した。溶媒を留去しピリジン 20ml、4-アミノ-5-イミダゾールカルボキシアミド塩酸塩 2.1g、4, 4-ジメチルアミノピリジン 36mg を加え 60°C にて 1 時間撹拌した。反応液に水 120ml を滴下すると白色固体が 2.9g 得られた。このうち 1g を H<sub>2</sub>O 40ml、エタノール 10ml に懸濁させ、炭酸水素カリウム 1.1g を加え 23 時間加熱還流した。反応液中のエタノールを留去し酢酸を 1 ml 加え、塩化メチレン 30ml にて抽出、水洗、乾燥後、溶媒を留去し残渣をカラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ 2% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) にて精製すると白色アモルファス状固体が 700mg 得られた。

MS:347(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
 0.01 ~  
 0.07(9H,s), 0.90(2H,dd,J=1.8Hz, 8.1Hz), 2.74(3H,s), 3.60(2H,dd, J=1.8Hz, 8.1Hz), 5.42(0.4H,s), 5.53(0.6H,s), 8.13(1H,br,s), 8.28(1H,s), 8.66(1H,s)

【0235】

実施例 52

Reaction solution is depressurizingly distilled and 30 ml of water and 200 ml of ethyl acetates are added. The aqueous layer was made acidic at 1N HCl.

An aqueous layer is extracted by 200 ml of ethyl acetates. It washes by water and the saturated salt solution. After drying by magnesium sulfate, when the solvent was distilled, 4.81g of white solid was obtained.

Among these 2.5g was dissolved to toluene 25 ml, 1.3g of thionyl chloride was added, and 40 minutes was heated at 60 degree C.

Solvent is distilled. Pyridine 20 ml, 2.1g of 4-amino-5-imidazole carboxamide hydrochloride, and 4,4-dimethylamino pyridine 36 mg was added, and 1 hour stirring was carried out at 60 degree C.

When 120 ml of water was dropped at the reaction solution, 2.9g of white solid was obtained.

Among these 1g is made to suspend in H<sub>2</sub>O 40 ml and ethanol 10 ml.

1.1g of potassium hydrogencarbonate was added and it heat-refluxed for 23 hours.

The ethanol in reaction solution is distilled and 1 ml of acetic acid is added. It extracts and washes in water by 30 ml of methylene chlorides. Solvent is distilled after drying. When column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - 2% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) purified residuum, 700 mg of white amorphous-like solid was obtained.

MS:347(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(δ)(ppm): 0.01 -  
 0.07(9H,s), 0.90 (2H,dd,J=1.8Hz,8.1Hz),  
 2.74(3H,s), 3.60 (2H,dd,J=1.8Hz,8.1Hz),  
 5.42(0.4H,s), 5.53(0.6H,s), 8.13(1H,br,s),  
 8.28(1H,s), 8.66(1H,s)

[0235]

Example 52

2-[3-methyl-1H-pyrazole-4-yl]-6-

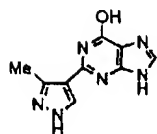
2-〔3-メチル-1H-ピラ  
ゾール-4-イル〕-6-ヒド  
ロキシプリン hydroxypurine

【0236】

[0236]

【化92】

[COMPOUND 92]



【0237】

2-〔1-(2-トリメチルシリ  
ルエトキシメチル)-3-メ  
チル-ピラゾール-4-イル〕  
-6-ヒドロキシプリンと2-  
〔1-(2-トリメチルシリ  
ルエトキシメチル)-5-メチル  
-ピラゾール-4-イル〕-6  
-ヒドロキシプリンの混合物  
130mg をトリフルオロ酢酸 2  
ml に溶解しボロントリストリ  
フルオロアセテート 400mg を  
加え氷冷下 1 時間攪拌した。反  
応液にメタノールを 5 ml 加え  
減圧留去し、残渣をカラムクロ  
マトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>~20%  
in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)にて精製すると白色  
結晶が 24mg 得られた。

m.p.:240~245°C

MS:217(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
2.48(3H,s), 8.35(1H,s), 8.59(1H,  
s)

【0238】

[0237]

130 mg of the mixtures of a 2-[1-(2-trimethyl  
silyl ethoxymethyl)-3-methyl-pyrazole-4-yl]-6-  
hydroxypurine and a 2-[1-(2-trimethyl silyl  
ethoxymethyl)-5-methyl- pyrazole- 4-yl]-6-  
hydroxypurine is dissolved in 2 ml of  
trifluoroacetic acid.

Boron tris trifluoro acetate 400 mg is added.

While ice cooling, it stirred 1 hour.

To reaction solution, 5 ml of methanol is added  
and it is depressurizingly distilled.When column chromatography (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub>, -  
20% in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) purified residuum, 24 mg of  
white crystals was obtained.

M. p.:240-245 degree C

MS:217(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(delta)(ppm):2.48(3H,s)  
8.35(1H,s), 8.59(1H,s)

[0238]

## 製造例 11

1-メチル-4-カルバモイル  
-5-アミノ-イミダゾール

【0239】

【化93】

## Manufacture example 11

1-methyl-4-carbamoyl-5-amino-imidazole

[0239]

[COMPOUND 93]



【0240】

2-アミノ-2-シアノアセト  
 アミド 2g をアセトニトリル  
 20ml に溶解しトリエチルオル  
 トホルメート 30ml を加え、5  
 分間加熱還流し次いでジメチル  
 アミンの 40%メタノール溶液  
 940mg を加え 20 分後、反応液  
 を氷冷し沈澱物を炉取し、シリ  
 カゲルクロマトグラフィーにて  
 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ 5 % MeOH in  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)精製すると標記化合物  
 が淡灰白色アモルファス状固体  
 として得られた (収量 770mg)。  
 MS:141(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
 3.40(3H,s,CH<sub>3</sub>), 5.73(2H,s,), 6.6  
 0(1H,br), 6.74(1H,br), 7.06(1H,s)

【0241】

## 製造例 12

エチル [3-(N,N-ジメチ  
ルアミノ)-2-フェニル] ア  
クリレート

【0242】

[0240]

2-amino- 2-cyanoacetamide 2g is dissolved to  
 acetonitrile 20 ml, triethyl ortho formate 30 ml is  
 added, and 5 minutes is heat-refluxed.  
 Subsequently 940 mg of 40% methanol  
 solutions of a dimethylamine is added.  
 In 20 minutes, reaction solution is frozen and a  
 precipitate is filtered.

When the silica gel chromatography purified  
 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, - 5% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), the title  
 compound was obtained as light ash grey  
 amorphous-like solid (yield of 770 mg).

MS:141(MH<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-

d<sub>6</sub>)(delta)(ppm):3.40(3H,s,CH<sub>3</sub>), 5.73(2H,s,),  
 6.60(1H,br), 6.74(1H,br), 7.06(1H,s)

[0241]

## Manufacture example 12

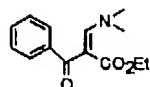
Ethyl [3-(N,N-dimethylamino)-2-phenyl] acrylate

[0242]



【化 9 4】

[COMPOUND 94]



【0243】

エチルベンゾイルアセテート 10g を、N, N-ジメチルホルムアミド 100ml に溶解させN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 13.8g を加え 100℃で1時間加温した。N, N-ジメチルホルムアミドを留去し残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) すると茶色油状物が得られた (収量 7.3g)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.91(3H,t,J=7.0Hz), 2.74(3H,s), 2.87(3H,s), 3.82(2H,q,J=7.0Hz), 7.37 ~ 7.45(3H,m), 7.46 ~ 7.48(2H,m)

【0244】

製造例 13

エチル [3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] カルボキシレート

【0245】

【化 9 5】

[0243]

N,N-dimethylformamide 100 ml is made to dissolve ethyl benzoyl acetate 10g. N,N-dimethylformamide dimethyl acetal 13.8g is added.

The 1 hour heating was carried out at 100 degree C.

N,N-dimethylformamide is distilled.

When the silica gel chromatography purified residuum (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), the brown oily substance was obtained (yield of 7.3g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) (delta) (ppm): 0.91 (3H,t,J=7.0Hz), 2.74(3H,s), 2.87(3H,s), 3.82 (2H,q,J=7.0Hz), 7.37 - 7.45(3H,m), 7.46 - 7.48(2H,m)

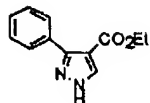
[0244]

Manufacture example 13

Ethyl [3- phenyl- 1H- pyrazole- 4-yl] carboxylate

[0245]

[COMPOUND 95]



## 【0246】

エチル〔3-(N,N-ジメチルアミノ)-2-フェニル〕アクリレート 7.28g をエタノール 70ml に溶解し、ヒドラジン 1 水和物 2.95g を加え 80°C に 1.5 時間加温した。反応液を留去後、水、酢酸エチルを加え有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒を留去すると標題化合物が白色固体として得られた (収量 3.6g)。  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.21(3H,t,J=7.0Hz), 4.17(2H,q,J=7.0Hz), 7.44~7.47(3H,m), 7.69~7.72(2H,m), 8.18(1H,br,s)

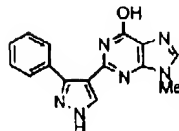
## 【0247】

実施例 53

2-[3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-ヒドロキシー-9-メチルプリン

## 【0248】

## 【化96】



## [0246]

Ethyl [3-(N,N-dimethylamino)-2-phenyl] acrylate 7.28g is dissolved to ethanol 70 ml.

2.95g of hydrazine 1 hydrates was added, and it heated for 1.5 hours every 80 degree C. After distilling reaction solution, water and an ethyl acetate are added and an organic layer is aliquoted.

It washes by the saturated salt solution. After drying by magnesium sulfate, when the solvent was distilled, the title compound was obtained as white solid (yield of 3.6g).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) (delta) (ppm): 1.21 (3H,t,J=7.0Hz), 4.17 (2H,q,J=7.0Hz), 7.44 - 7.47(3H,m), 7.69 - 7.72(2H,m), 8.18(1H,br,s)

## [0247]

Example 53

2-[3- phenyl- 1H- pyrazole- 4-yl]-6-hydroxy- 9-methyl purine

## [0248]

## [COMPOUND 96]

## 【0249】

実施例 51, 52 で示した方法  
と同様にして標題化合物を得  
た。

m.p.: 290~296°C

MS: 293(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
 3.49(3H,s,CH<sub>3</sub>), 7.32 ~  
 7.48(3H,m), 7.62 ~  
 7.65(2H,m), 7.93(1H,s), 8.20(0.5  
 H,br,s), 8.46(0.5H,br,s), 12.12(1  
 H,br,s)

## [0249]

The title compound was obtained like the  
method shown by Example 51, 52.

M. p.: 290-296 degree C

MS: 293(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-  
 d<sub>6</sub>)(delta)(ppm): 3.49(3H,s,CH<sub>3</sub>), 7.32 -  
 7.48(3H,m), 7.62 - 7.65(2H,m), 7.93(1H,s),  
 8.20(0.5H,br,s), 8.46(0.5H,br,s), 12.12(1H,br,s)

## 【0250】

実施例 54

2-[3-フェニル-1H-ピ  
 ラゾール-4-イル]-6-クロ  
 ロ-9-メチルプリン

## [0250]

Example 54

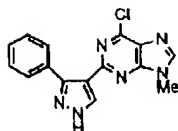
2-[3- phenyl- 1H- pyrazole- 4-yl]-6-chloro- 9-  
 methyl purine

## 【0251】

## [0251]

## 【化97】

## [COMPOUND 97]



## 【0252】

2-[3-フェニル-1H-ピ  
 ラゾール-4-イル]-6-ヒ  
 ドロキシ-9-メチルプリン  
 40mg をクロロホルム 1 ml に溶  
 解させ塩化チオニル 0.1ml、N,  
 N-ジメチルホルムアミド  
 12mg を加え 2.5 時間加熱還流  
 した。反応液を留去し水 2 ml  
 を加え結晶を濾取すると標記化

## [0252]

Chloroform 1 ml is made to dissolve 2-[3-  
 phenyl- 1H- pyrazole- 4-yl]-6-hydroxy- 9- methyl  
 purine 40 mg.

0.1 ml of thionyl chloride and N,N-  
 dimethylformamide 12 mg was added, and it  
 heat-refluxed for 2.5 hours.

Reaction solution is distilled and 2 ml of water  
 is added. A filtering of the crystal obtained the  
 title compound as pale yellow color solid (yield  
 of 20 mg).

化合物が淡黄色固体として得られた (収量 20mg)。

m.p.: 133~135°C (decomp.)

MS: 311 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

3.65 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 7.36 ~

7.49 (3H, m), 7.70 ~

7.74 (2H, m), 8.49 (1H, s), 13.35 (1

H, br, s, D<sub>2</sub>O exchangeable)

M. p.: 133-135 degree C (decomp.)

MS: 311 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-

d<sub>6</sub>) (delta) (ppm): 3.65 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 7.36 -

7.49 (3H, m), 7.70 - 7.74 (2H, m), 8.49 (1H, s),

13.35 (1H, br, s, D<sub>2</sub>O exchangeable)

【0253】

実施例 55

2-〔3-フェニル-1H-ピ

ラゾール-4-イル〕-9-メ

チルプリン

[0253]

Example 55

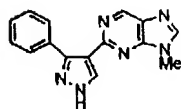
2-[3- phenyl- 1H- pyrazole- 4-yl]-9-methyl purine

【0254】

[0254]

【化98】

[COMPOUND 98]



【0255】

2-〔3-フェニル-1H-ピ

ラゾール-4-イル〕-6-ク

ロロ-9-メチルプリン 32mg

を水 4 ml メタノール 10 ml に溶

解し 28% アンモニア水 1 ml、

10% Pd-C62mg を加え、系内を

水素置換し常圧で 3 時間攪

拌した。反応液をセライト濾過

し濾液を留去し、析出した固体

を濾取すると標記化合物が淡黄

色アモルファス状固体として得

られた (収量 10mg)。

MS: 277 (MH<sup>+</sup>)

[0255]

2-[3- phenyl- 1H- pyrazole- 4-yl]-6-chloro- 9-

methyl purine 32 mg is dissolved to 4 ml

methanol 10 ml of water. 1 ml of 28% aqueous

ammonia, and 10% Pd-C62 mg are added.

Hydrogen substitution of the inside system was

carried out, and it stirred for 3 hours by the

normal temperature normal pressure.

The cerite filtration of the reaction solution is

carried out, and a filtrate is distilled.

A filtering of precipitated solid obtained the

title compound as pale yellow color amorphous-

like solid (yield of 10 mg).

MS: 277 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-

d<sub>6</sub>) (delta) (ppm): 3.65 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 7.30 -

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 7.47(3H,m), 7.65 - 7.70(2H,m), 8.41(1H,s),  
 3.65(3H,s,CH<sub>3</sub>), 7.30 ~ 9.01(1H,s), 13.25(1H,br,s)  
 7.47(3H,m), 7.65 ~  
 7.70(2H,m), 8.41(1H,s), 9.01(1H,s), 13.25(1H,br,s)

## 【0256】

実施例 56

1 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 5 or 6 - [3 - (4 - フ  
 ルオロフェニル) - 1H - ピラ  
 ゴール - 4 - イル] ベンズイミ  
 ダゾール

## [0256]

Example 56

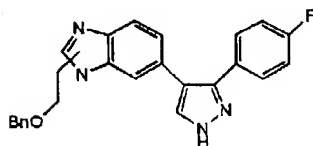
1-(2-benzyl oxyethyl) -5or6- [3-(4-fluorophenyl)-  
 1H-pyrazole- 4-yl] benzimidazole

## 【0257】

## [0257]

## 【化99】

## [COMPOUND 99]



## 【0258】

実施例 26 の化合物 (4g) を  
 DMF (40ml) に溶解させ氷冷下  
 NaH ( 0.78g ; 60 % oil  
 dispersion) を徐々に加えた。室  
 温で 30 分間攪拌後ベンジルオ  
 キシエチル クロライド (1.8g)  
 を加えた。70℃で4時間加温し  
 た後、反応液を室温に戻し、H<sub>2</sub>O  
 50ml, AcOEt 200ml を加えた。  
 有機層を飽和食塩水で洗浄、  
 MgSO<sub>4</sub> 乾燥後、溶媒を留去し  
 た。得られた残渣(3.1g)を EtOH  
 (40ml) に溶かし 4 NHCl-ジオ  
 キサン溶液 (3 ml) を加え 1 時

## [0258]

The compound (4g) of Example 26 is made to  
 dissolve in DMF (40 ml).

Ice cooling NaH (0.78g;)

60% oil dispersion was added gradually.

The benzyl oxyethyl chloride (1.8g) after 30  
 minute stirring was added at the room  
 temperature.

After heating for 4 hours at 70 degree C,  
 reaction solution is returned to a room  
 temperature.

H<sub>2</sub>O 50 ml, AcOEt 200 ml was added.

An organic layer is washed by the saturated  
 salt solution. The solvent was distilled off after  
 drying by MgSO<sub>4</sub>.

Obtained residuum (3.1g) is melted to EtOH

間加熱還流した。反応液を室温に戻し、 $\text{NaHCO}_3\text{aq}$  で中和、 $\text{H}_2\text{O}$  を加え  $\text{AcOEt}$  (200ml) で抽出、飽和食塩水で洗浄  $\text{MgSO}_4$  乾燥後、溶媒を留去しシリカゲルクロマトグラフィーにて精製 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=99/1$ ) すると第1溶出物として6-ピラゾール体が720mg、第2溶出物として、5-ピラゾール体が780mg、各々アモルファス状固体として得られた。

6-ピラゾール体

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :  
 3.70(2H,t,J=5.0Hz), 4.26(2H,t,J=5.0Hz), 4.44(2H,s), 6.94 ~ 6.99(2H,m), 7.13 ~ 7.16(2H,m), 7.21(1H,dd,J=1.5Hz, 8.4Hz), 7.23 ~ 7.24(3H,m), 7.38 ~ 7.42(2H,m), 7.68(1H,s), 7.75(2H,d,J=8.42Hz), 7.98(1H,s)

5-ピラゾール体

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :  
 3.81(2H,t,J=5.2Hz), 4.35(2H,t,J=5.2Hz), 4.89(2H,s), 6.96 ~ 7.00(2H,m), 7.16 ~ 7.20(3H,m), 7.26 ~ 7.30(4H,m), 7.42 ~ 7.45(2H,m), 7.72(1H,s), 7.76(1H,s), 8.00(1H,s)

【0259】

実施例 57

1-ヒドロキシエチル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0260】

【化100】

(40 ml). The 1 hour heating and reflux of the  $4\text{NHCl}$ -dioxane solution (3 ml) was added and carried out.

Reaction solution is returned to a room temperature.

It neutralizes by  $\text{NaHCO}_3\text{aq}$ .  $\text{H}_2\text{O}$  is added and it extracts by  $\text{AcOEt}$  (200 ml). Solvent is distilled, after washing by the saturated salt solution and drying by  $\text{MgSO}_4$ . When a silica gel chromatography purifies ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=99/1$ ) 720 mg of 6- pyrazole bodies was obtained as amorphous-like solid as a first effluent. As a second effluent, 780 mg of 5- pyrazole bodies was obtained as amorphous-like solid.

6- pyrazole body

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  (delta) (ppm): 3.70 (2H,t,J=5.0Hz), 4.26 (2H,t,J=5.0Hz), 4.44(2H,s), 6.94 - 6.99(2H,m), 7.13 - 7.16(2H,m), 7.21 (1H,dd,J=1.5Hz,8.4Hz), 7.23 - 7.24(3H,m), 7.38 - 7.42(2H,m), 7.68(1H,s), 7.75 (2H,d,J=8.42Hz), 7.98(1H,s)

5- pyrazole body

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  (delta) (ppm): 3.81 (2H,t,J=5.2Hz), 4.35 (2H,t,J=5.2Hz), 4.89(2H,s), 6.96 - 7.00(2H,m), 7.16 - 7.20(3H,m), 7.26 - 7.30(4H,m), 7.42 - 7.45(2H,m), 7.72(1H,s), 7.76(1H,s), 8.00(1H,s)

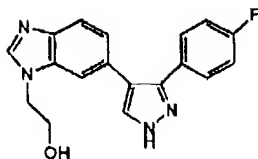
[0259]

Example 57

1- hydroxyethyl- 6- [3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole- 4-yl] benzimidazole

[0260]

[COMPOUND 100]



## 【0261】

1-ベンジルオキシエチル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール 360mg を MeOH 10ml に溶かし 10% Pd-C360mg を加え H<sub>2</sub> 雰囲気下室温にて 2 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、H<sub>2</sub>O を加え AcOEt 20ml にて抽出、飽和食塩水で洗浄、MgSO<sub>4</sub> 乾燥後溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製する(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=98/2) と標題化合物が 186mg 白色結晶として得られた。

m.p.: 199~201°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.64(2H,t,J=5Hz), 4.18(2H,t,J=5Hz), 4.93(1H,t,J=5Hz), 7.04(1H,d,J=8.2Hz), 7.08 ~ 7.22(2H,m), 7.43 ~ 7.46(3H,m), 7.55(1H,d,J=8.2Hz), 7.94(1H,br,s), 8.11(1H,s), 13.06(1H,br,s)

## 【0262】

実施例 58

1-ヒドロキシエチル-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

## 【0261】

1-benzyloxy ethyl- 6- [3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole- 4-yl] benzimidazole 360 mg is melted to MeOH 10 ml. 10% Pd-C360 mg was added and it stirred for 2 hours at H<sub>2</sub> atmosphere room temperature.

The cerite filtration of the reaction solution is carried out.

H<sub>2</sub>O is added and it extracts by AcOEt 20 ml. It washes by the saturated salt solution. The solvent was distilled off after drying by MgSO<sub>4</sub>.

A silica gel chromatography purifies obtained residuum (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub>, - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=98/2) The title compound was obtained as a 186 mg white crystal.

M. p.: 199-201 degree C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) (delta) (ppm): 3.64 (2H,t,J=5Hz), 4.18 (2H,t,J=5Hz), 4.93 (1H,t,J=5Hz), 7.04 (1H,d,J=8.2Hz), 7.08 - 7.22(2H,m), 7.43 - 7.46(3H,m), 7.55 (1H,d,J=8.2Hz), 7.94(1H,br,s), 8.11(1H,s), 13.06(1H,br,s)

## 【0262】

Example 58

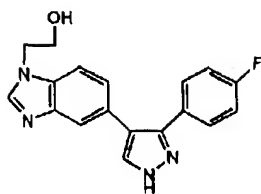
1- hydroxyethyl- 5- [3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole- 4-yl] benzimidazole

【0263】

[0263]

【化101】

[COMPOUND 101]



【0264】

1-ベンジルオキシエチル-5-  
 -[3-(4-フルオロフェニ  
 ル)-1H-ピラゾール-4-  
 イル]ベンズイミダゾール  
 300mgを用い、実施例57と同  
 様にして標題化合物が108mg  
 白色結晶として得られた。

m.p.:235~237°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
 3.72(2H,dt,J=5.10Hz),4.26(2H,  
 dd,J=5.10Hz),4.98(1H,t,J=5Hz)  
 ,7.09 ~ 7.15(3H,m),7.41 ~  
 7.45(2H,m),7.48(1H,s),7.52(1H  
 ,d,J=8.4Hz),7.92(1H,br,s),8.12(  
 1H,s),13.03(1H,br,s)

【0265】

実施例59

1-(2-プロピルオキシエチ  
ル)-6-[3-(4-フルオ  
ロフェニル)-1H-ピラゾ  
ール-4-イル]ベンズイミダ  
ール1-(2-プロピルオキシ  
エチル)-5-[3-(4-フ  
ルオロフェニル)-1H-ピラ  
ゾール-4-イル]ベンズイミ

[0264]

1- benzyloxy ethyl- 5- [3-(4-fluorophenyl)-1H-  
 pyrazole- 4-yl] benzimidazole 300 mg is used.  
 The title compound was obtained as a 108 mg  
 white crystal like Example 57.

M. p.:235-237 degree C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) (delta) (ppm): -- 3.72  
 (2H,dt,J=5.10Hz) and 4.26 (2H,dd,J=5.10Hz)  
 4.98 (1H,t,J=5Hz), 7.09 - 7.15(3H,m), 7.41 -  
 7.45(2H,m), 7.48(1H,s), 7.52 (1H,d,J=8.4Hz),  
 7.92(1H,br,s), 8.12(1H,s), 13.03(1H,br,s)

[0265]

Example 59

1-(2-propyl oxyethyl)-6-[3-(4-fluorophenyl)-1H-  
 pyrazole- 4-yl] benzimidazole  
 1-(2-propyl oxyethyl)-5-[3-(4-fluorophenyl)-1H-  
 pyrazole- 4-yl] benzimidazole



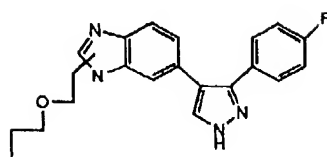
ダゾール

【0266】

[0266]

【化102】

[COMPOUND 102]



【0267】

実施例 26 の化合物 (100mg) を DMF (2ml) に溶解させ氷冷下 NaH (21mg : 60 % oil dispersion) を徐々に加えた。室温で 30 分間攪拌後、プロピルオキシエチル クロライド (36mg) を加えた。70℃で 3 時間加温した後、反応液を室温に戻し H<sub>2</sub>O 10ml、AcOEt 50ml 加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄、MgSO<sub>4</sub> 乾燥後溶媒を留去した。得られた残渣を EtOH 10ml に溶解させ 4 N HCl-ジオキサン溶液 (0.3ml) を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、NaHCO<sub>3</sub>aq で中和、H<sub>2</sub>O を加え AcOEt 60ml で抽出、飽和食塩水で洗浄、MgSO<sub>4</sub> 乾燥後溶媒を留去しシリカゲルクロマトグラフィーにて精製 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=99/1) すると第 1 溶出物として 6-ピラゾール体が 54mg、第 2 溶出物として 5-ピラゾール体が 54mg 各々

[0267]

DMF (2 ml) is made to dissolve the compound (100 mg) of Example 26.

Ice cooling NaH (21 mg:60% oil dispersion) was added gradually.

After stirring at a room temperature 30 minutes, the propyl oxyethyl chloride (36 mg) was added.

After heating for 3 hours at 70 degree C, reaction solution is returned to a room temperature. H<sub>2</sub>O 10 ml, and AcOEt 50 ml were added.

The organic layer was washed by the saturated salt solution. The solvent was distilled off after drying by MgSO<sub>4</sub>.

EtOH 10 ml is made to dissolve obtained residuum.

4N HCl- dioxane solution (0.3 ml) is added. For 1 hour, heating and reflux was carried out. Reaction solution is returned to a room temperature.

It neutralizes by NaHCO<sub>3</sub>aq. H<sub>2</sub>O is added and it extracts by AcOEt 60 ml. It washes by the saturated salt solution. MgSO<sub>4</sub> after drying solvent is distilled. When a silica gel chromatography purifies (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=99/1), 54 mg of 6- pyrazole bodies was obtained as amorphous-like solid as a first effluent. 54 mg of 5- pyrazole bodies was obtained as amorphous-like solid as a second

アモルファス状固体として得られた。

6-ピラゾール体

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :  
 0.85(3H,t,J=7.4Hz), 1.52(2H,q,J=7.4Hz), 3.32(2H,t,J=6.6Hz), 3.65(2H,t,J=5.2Hz), 4.23(2H,t,J=5.2Hz), 7.17(2H,m), 7.22(1H,dd,J=1.6Hz,8.4Hz), 7.28(1H,m), 7.43(2H,m), 7.74(2H,m), 7.76(2H,m), 7.96(1H,s)

5-ピラゾール体

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :  
 0.87(3H,t,J=7.4Hz), 1.55(2H,q,J=7.4Hz), 3.37(2H,t,J=6.2Hz), 3.77(2H,t,J=5.1Hz), 4.33(2H,t,J=5.1Hz), 6.98(1H,dd,J=1.5Hz,8.4Hz), 7.19(1H,dd,J=1.5Hz,8.4Hz), 7.35(1H,d,J=8.4Hz), 7.34(1H,d,J=8.4Hz), 7.46(1H,m), 7.74(1H,d,J=7.5Hz), 8.00(1H,s)

【0268】

実施例60

1-エチルチオエチル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール1-エチルチオエチル-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0269】

【化103】

effluent.

6- pyrazole body

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  (delta) (ppm): 0.85(3H,t,J=7.4Hz), 1.52(2H,q,J=7.4Hz), 3.32(2H,t,J=6.6Hz), 3.65(2H,t,J=5.2Hz), 4.23(2H,t,J=5.2Hz), 7.17(2H,m), 7.22(1H,dd,J=1.6Hz,8.4Hz), 7.28(1H,m), 7.43(2H,m), 7.74(2H,m), 7.76(2H,m), 7.96(1H,s)

5- pyrazole body

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  (delta) (ppm): 0.87(3H,t,J=7.4Hz), 1.55(2H,q,J=7.4Hz), 3.37(2H,t,J=6.2Hz), 3.77(2H,t,J=5.1Hz), 4.33(2H,t,J=5.1Hz), 6.98(1H,dd,J=1.5Hz,8.4Hz), 7.19(1H,dd,J=1.5Hz,8.4Hz), 7.35(1H,d,J=8.4Hz), 7.34(1H,d,J=8.4Hz), 7.46(1H,m), 7.74(1H,d,J=7.5Hz), 8.00(1H,s)

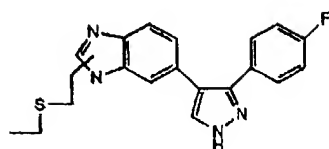
[0268]

Example 60

1- ethylthio ethyl- 6- [3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole- 4-yl] benzimidazole  
 1- ethylthio ethyl- 5- [3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole- 4-yl] benzimidazole

[0269]

[COMPOUND 103]



## 【0270】

実施例 26 の化合物 (400mg) を用い実施例 59 と同様にして 6-ピラゾール体 26mg、5-ピラゾール体 27mg 各々アモルファス状固体として得られた。

6-ピラゾール体

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.23(3H,t,J=7.5Hz), 2.47(2H,q,J=7.5Hz), 2.97(2H,t,J=7.0Hz), 4.37(2H,t,J=7.0Hz), 6.99 ~ 7.03(2H,m), 7.21(1H,dd,J=1.5Hz, 8.4Hz), 7.33(1H,d,J=8.4Hz), 7.42 ~ 7.45(2H,m), 7.74(1H,s), 7.76(1H,s), 7.97(1H,s)

5-ピラゾール体

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.22(3H,t,J=7.4Hz), 2.47(2H,q,J=7.4Hz), 2.96(2H,t,J=7.0Hz), 4.37(2H,t,J=7.0Hz), 6.93 ~ 6.98(2H,m), 7.21(1H,dd,J=1.5Hz, 8.4Hz), 7.33(1H,d,J=8.4Hz), 7.41 ~ 7.45(2H,m), 7.68(1H,s), 7.75(1H,d,J=1.5Hz), 7.98(1H,s)

## 【0271】

実施例 61

1-エトキシカルボニルメチル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール  
1-エトキシカルボニルメチル-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

## [0270]

The compound (400 mg) of Example 26 is used. 26 mg of 6- pyrazole bodies and 27 mg of 5- pyrazole bodies were obtained as amorphous-like solid like Example 59.

6- pyrazole body

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) (delta) (ppm): 1.23 (3H,t,J=7.5Hz), 2.47 (2H,q,J=7.5Hz), 2.97 (2H,t,J=7.0Hz), 4.37 (2H,t,J=7.0Hz), 6.99 - 7.03(2H,m), 7.21 (1H,dd,J=1.5Hz,8.4Hz), 7.33 (1H,d,J=8.4Hz), 7.42 - 7.45(2H,m), 7.74(1H,s), 7.76(1H,s), 7.97(1H,s)

5- pyrazole body

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) (delta) (ppm): 1.22 (3H,t,J=7.4Hz), 2.47 (2H,q,J=7.4Hz), 2.96 (2H,t,J=7.0Hz), 4.37 (2H,t,J=7.0Hz), 6.93 - 6.98(2H,m), 7.21 (1H,dd,J=1.5Hz,8.4Hz), 7.33 (1H,d,J=8.4Hz), 7.41 - 7.45(2H,m), 7.68(1H,s), 7.75 (1H,d,J=1.5Hz), 7.98(1H,s)

## [0271]

Example 61

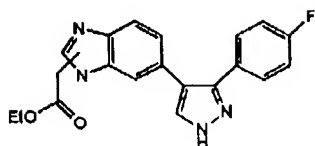
1- ethoxycarbonyl methyl- 6- [3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole- 4-yl] benzimidazole  
 1- ethoxycarbonyl methyl- 5- [3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole- 4-yl] benzimidazole

【0272】

[0272]

【化104】

[COMPOUND 104]



【0273】

実施例 26 の化合物 (500mg)  
を用い実施例 59 と同様に  
6-ピラゾール体が 130mg、5-  
ピラゾール体が 120mg 各々  
アモルファス状固体として得ら  
れた。

6-ピラゾール体

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
1.26(3H,t,J=7.1Hz), 4.21(2H,q,J  
=7.1Hz), 4.80(2H,s), 6.89 ~  
7.03(2H,m), 7.18 ~  
7.19(1H,m), 7.25(1H,dd,J=1.5H  
z, 8.2Hz), 7.42 ~  
7.45(2H,m), 7.72(1H,s), 7.76(1H  
,d,J=8.2Hz), 7.93(1H,s),

5-ピラゾール体

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ  
(ppm), 1.29(3H,t,J=7.1Hz), 4.27(  
2H,q,J=7.1Hz), 4.90(2H,s), 6.98  
~  
7.03(2H,m), 7.22(1H,dd,J=1.5H  
z, 8.2Hz), 7.25(1H,s), 7.42 ~  
7.45(2H,m), 7.73(1H,s), 7.76(1H  
,br,s), 7.94(1H,s)

【0274】

実施例 62

[0273]

The compound (500 mg) of Example 26 is used.  
130 mg of 6- pyrazole bodies and 120 mg of 5-  
pyrazole bodies were obtained as amorphous-  
like solid like Example 59.

6- pyrazole body

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): (ppm (delta)) 1.26  
(3H,t,J=7.1Hz), 4.21 (2H,q,J=7.1Hz),  
4.80(2H,s), 6.89 - 7.03(2H,m), 7.18 -  
7.19(1H,m), 7.25 (1H,dd,J=1.5Hz,8.2Hz), 7.42 -  
7.45(2H,m), 7.72(1H,s), 7.76 (1H,d,J=8.2Hz),  
7.93(1H,s), 5- pyrazole body

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) (delta)(ppm), 1.29  
(3H,t,J=7.1Hz), 4.27 (2H,q,J=7.1Hz),  
4.90(2H,s), 6.98 - 7.03(2H,m), 7.22  
(1H,dd,J=1.5Hz,8.2Hz), 7.25(1H,s), 7.42 -  
7.45(2H,m), 7.73(1H,s), 7.76(1H,br,s),  
7.94(1H,s)

[0274]

Example 62

6- [2 - cyano- 2-(2 -thienyl) ethenyl] Imidazo

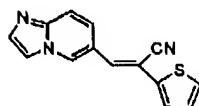
6-〔2-シアノ-2-(2-チエニル)エテニル〕イミダゾ  
 [1,2-a]ピリジン

【0275】

[0275]

【化105】

[COMPOUND 105]



【0276】

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシアルデヒド 294mg とチオフエン-2-アセトニトリル 255mg をエタノール 10ml に溶解させ 28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液 0.1ml を加え、室温で1時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1) にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた (収量 300mg)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.10(1H,dd,J=4.0,5.2Hz), 7.28(1H,br,s), 7.35(1H,dd,J=1.2,5.2Hz), 7.41(1H,dd,J=1.2,4.0Hz), 7.67(1H,m), 7.69(1H,br,s,J=9.6Hz), 7.71(1H,d,J=1.6Hz), 7.74(1H,dd,J=1.6,9.6Hz), 8.68(1H,m)

【0277】

実施例 63

6-〔3-(2-チエニル)-

[0276]

Imidazo [1,2-a] pyridine- 6- carboxy aldehyde 294 mg and thiophene- 2-acetonitrile 255 mg are made to dissolve in ethanol 10 ml.

0.1 ml of the methanol solutions of a 28% sodium methylate was added, and 1 hour stirring was carried out at the room temperature. Solvent is distilled from reaction solution.

When column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1) purified residuum, the title compound was obtained as amorphous-like solid (yield of 300 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) (delta) (ppm): -- 7.10 (1H,dd,J=4.0,5.2Hz) and 7.28 (1H, br, s) 7.35 (1H,dd,J=1.2,5.2Hz), 7.41 (1H,dd,J=1.2,4.0Hz), 7.67(1H,m), 7.69 (1H,br,s,J=9.6Hz), 7.71 (1H,d,J=1.6Hz), 7.74 (1H,dd,J=1.6,9.6Hz), 8.68(1H,m)

[0277]

Example 63

6- [3-(2 -thienyl)-1H-pyrazole- 4-yl] imidazo [1,2-a] pyridine

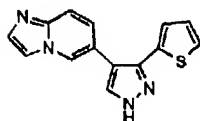
1H-ピラゾール-4-イル]  
イミダゾ [1, 2-a] ピリジ  
ン

【0278】

[0278]

【化106】

[COMPOUND 106]



【0279】

トリメチルシリルジアゾメタン  
 (約 10% n-ヘキサン溶液)  
 3.08ml の THF 6 ml 溶液にて  
 78℃にて n-ブチルリチウム  
 (1.6mol/l : n-ヘキサン溶液)  
 2.24ml を加え、同温度にて 20  
 分間攪拌した。これに実施例 6  
 2 の化合物 300mg の THF 6 ml  
 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々  
 に昇温させながら 1.5 時間攪拌  
 した。飽和塩化アンモニウム溶  
 液を加え、ジクロロメタン 50ml  
 で抽出した。有機層を分取し、  
 無水硫酸マグネシウムで乾燥  
 し、溶媒を留去した。得られた  
 残渣に 1M テトラブチルアンモ  
 ニウムフロリドの THF 溶液 5  
 ml を加え、室温にて 1 時間攪拌  
 した。水 5 ml を加え、減圧下に  
 THF を留去すると、沈澱が生じ  
 た。これを濾取、水洗、乾燥後、  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-IPE より再結晶すると  
 標題化合物が淡黄色結晶として  
 得られた (収量 81mg)。

[0279]

N-butyl lithium (1.6mol/l:n- hexane solution)  
 2.24 ml was added to the trimethyl silyl  
 diazomethane (about 10% n -hexane solution)  
 3.08 ml THF 6 ml solution at -78 degree C, and  
 20 minutes was stirred at the same  
 temperature.

It stirred for 1.5 hours, the THF 6 ml solution of  
 300 mg of the compounds of Example 62 being  
 dropped at this for 20 minutes, and making it  
 raise temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution  
 was added and it extracted by dichloromethane  
 50 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

5 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl  
 ammonium fluoride was added to obtained  
 residuum, and 1 hour stirring was carried out at  
 the room temperature.

Precipitation was generated, when 5 ml of  
 water was added and THF was distilled to under  
 reduced pressure.

This is filtered and washed in water. After  
 drying, when it recrystallized from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-IPE,  
 the title compound was obtained as a pale  
 yellow color crystal (yield of 81 mg).

M. p.: 214-125 degree C

m.p.: 214~125°C

MS: 267(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 7.10(1H, dd, J=3.6, 5.2Hz), 7.09(1H, dd, J=0.8, 3.6Hz), 7.19(1H, dd, J=2.0, 9.2Hz), 7.31(1H, dd, J=0.8, 5.2Hz), 7.58(1H, s), 7.63(1H, d, J=9.2Hz), 7.66(1H, d, J=1.2Hz), 7.69(1H, s), 8.16(1H, m)

MS: 267(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) (delta) (ppm): -- 7.10  
 (1H, dd, J=3.6, 5.2Hz) and 7.09  
 (1H, dd, J=0.8, 3.6Hz)  
 7.19 (1H, dd, J=2.0, 9.2Hz), 7.31  
 (1H, dd, J=0.8, 5.2Hz), 7.58(1H, s), 7.63  
 (1H, d, J=9.2Hz), 7.66 (1H, d, J=1.2Hz),  
 7.69(1H, s), 8.16(1H, m)

【0280】

実施例 64

6- [2-シアノ-2-(3-チエニル)エチニル] イミダゾ  
 [1, 2-a] ピリジン

[0280]

Example 64

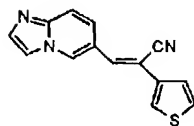
6- [2-cyano-2-(3-thienyl) ethenyl] Imidazo  
 [1,2-a] pyridine

【0281】

[0281]

【化107】

[COMPOUND 107]



【0282】

イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボキシアルデヒド 293mg とチオフエン-3-アセトニトリル 270mg をエタノール 10ml に溶解させ 28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液 0.1ml を加え、室温で1時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1) にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた (収

[0282]

Imidazo [1,2-a] pyridine- 6- carboxy aldehyde 293 mg and thiophene- 3- acetonitrile 270 mg are made to dissolve in ethanol 10 ml.

0.1 ml of the methanol solutions of a 28% sodium methylate was added, and 1 hour stirring was carried out at the room temperature. Solvent is distilled from reaction solution.

When column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1) purified residuum, the title compound was obtained as amorphous-like solid (yield of 400 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 7.36(1H, s), 7.37 (1H, dd, J=1.2, 4.8Hz), 7.44 (1H, dd, J=2.8, 4.8Hz), 7.63 (1H, dd, J=1.2, 2.8Hz), 7.67(1H, br, s), 7.69 - 7.72(3H, m), 8.71(1H, br, s)

量 400mg)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 7.36(1H,s), 7.37(1H,dd, J=1.2, 4.8Hz), 7.44(1H,dd, J=2.8, 4.8Hz),  
 7.63(1H,dd, J=1.2, 2.8Hz), 7.67(1H,br,s), 7.69 ~  
 7.72(3H,m), 8.71(1H,br,s)

【0283】

実施例 65

6-〔3-(3-チエニル)-  
 1H-ピラゾール-4-イル〕  
 イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジ  
 ン

[0283]

Example 65

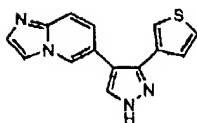
6- [3-(3- thienyl)-1H-pyrazole- 4-yl] Imidazo  
 [1,2-a] pyridine

【0284】

[0284]

【化108】

[COMPOUND 108]



【0285】

トリメチルシリルジアゾメタン  
 (約 10% n-ヘキサン溶液)  
 4.4ml の THF 8 ml 溶液に -78°C  
 にて n-ブチルリチウム  
 (1.6mol/l : n-ヘキサン溶液)  
 3.2ml を加え、同温度にて 20 分  
 間攪拌した。これに実施例 64  
 の化合物 400mg の THF 8 ml 溶  
 液を 20 分かけて滴下し、徐々  
 に昇温させながら 1.5 時間攪拌  
 した。飽和塩化アンモニウム溶  
 液を加え、ジクロロメタン 50ml  
 で抽出した。有機層を分取し、  
 無水硫酸マグネシウムで乾燥

[0285]

N-butyl lithium (1.6mol/l:n- hexane solution) 3.2  
 ml was added to the trimethyl silyl  
 diazomethane (about 10% n -hexane solution)  
 4.4 ml THF 8 ml solution at -78 degree C, and 20  
 minutes was stirred at the same temperature.

It stirred for 1.5 hours, the THF 8 ml solution of  
 400 mg of the compounds of Example 64 being  
 dropped at this for 20 minutes, and making it  
 raise temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution  
 was added and it extracted by dichloromethane  
 50 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

7.8 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl



し、溶媒を留去した。得られた残渣に 1 M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 7.8 ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。水 10 ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1) にて精製した。酢酸エチルより再結晶すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた (収量 75 mg)。

m.p.: 220 ~ 221°

MS: 267 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  
 7.15 (1H, dd, J=1.6, 9.2 Hz), 7.20 (1H, br, d, J=4.4 Hz), 7.35 ~ 7.40 (2H, m), 7.56 (1H, br, s), 7.61 (1H, dd, J=0.6, 9.2 Hz), 7.66 (1H, br, s), 7.71 (1H, s), 8.11 ~ 8.13 (1H, m)

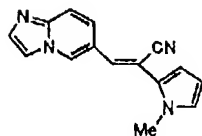
【0286】

実施例 66

6- [2-シアノ-2-(1-メチルピロロール-2-イル)エテニル] イミダゾ [1,2-a] ピリジン

【0287】

【化109】



ammonium fluoride was added to obtained residuum, and 1 hour stirring was carried out at the room temperature.

Precipitation was generated, when 10 ml of water was added and THF was distilled to under reduced pressure.

This is filtered and washed in water. After drying, column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1) purified.

When it recrystallized from the ethyl acetate, the title compound was obtained as a pale yellow color crystal (yield of 75 mg).

M. p.: 220 - 221 degrees

MS: 267 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.15 (1H, dd, J=1.6, 9.2 Hz), 7.20 (1H, br, d, J=4.4 Hz), 7.35 - 7.40 (2H, m), 7.56 (1H, br, s), 7.61 (1H, dd, J=0.6, 9.2 Hz), 7.66 (1H, br, s), 7.71 (1H, s), 8.11 - 8.13 (1H, m)

[0286]

Example 66

6- [2 - cyano- 2-(1- methyl pyrrole- 2-yl) ethenyl] Imidazo [1,2-a] pyridine

[0287]

[COMPOUND 109]

## 【0288】

イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-カルボキシアルデヒド 366mg と 1-メチル-2-ピロールアセトニトリル 311mg をエタノール 10ml に溶解させ 28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液 0.1ml を加え、室温で 19.5 時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>) にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた (収量 310mg)。  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.81(3H,s), 6.18(1H,dd,J=2.8,3.6Hz), 6.39(1H,dd,J=2.0,3.6Hz), 6.75(1H,dd,J=2.0,2.0Hz), 7.11(1H,s), 7.66(1H,s), 7.68(1H,s), 7.69(1H,s), 7.70(1H,d,J=1.2Hz), 8.67~8.68(1H,m)

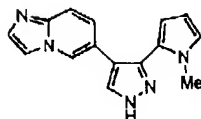
## 【0289】

実施例 67

6-〔3-(1-メチルピロール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン

## 【0290】

## 【化110】



## 【0291】

## [0288]

Ethanol 10 ml is made to dissolve imidazo [1,2-a] pyridine- 6- carboxy aldehyde 366 mg and 1-methyl-2-pyrrole acetonitrile 311 mg.

0.1 ml of the methanol solutions of a 28% sodium methylate was added, and it stirred for 19.5 hours at the room temperature.

Solvent is distilled from reaction solution.

When column chromatography (CHCl<sub>3</sub>) purified residuum, the title compound was obtained as amorphous-like solid (yield of 310 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 3.81(3H,s), 6.18 (1H,dd,J=2.8,3.6Hz), 6.39 (1H,dd,J=2.0,3.6Hz), 6.75 (1H,dd,J=2.0,2.0Hz), 7.11(1H,s), 7.66(1H,s), 7.68(1H,s), 7.69(1H,s), 7.70 (1H,d,J=1.2Hz), 8.67 - 8.68(1H,m)

## [0289]

Example 67

6- [3-(1- methyl pyrrole- 2-yl)-1H-pyrazole- 4-yl] Imidazo [1,2-a] pyridine

## [0290]

## [COMPOUND 110]

## [0291]

トリメチルシリルジアゾメタン (約 10% n-ヘキサン溶液、TCI) 3.3ml の THF 6 ml 溶液に -78°C にて n-ブチルリチウム (1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 2.5ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。これに実施例 66 の化合物 310mg の THF 8 ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣に 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 5 ml を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。水 10ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=100/1) にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた (収量 70mg)。

MS: 264 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.37 (3H, s), 6.25 (1H, dd, J=2.4, 3.6 Hz), 6.34 (1H, dd, J=2.0, 3.6 Hz), 6.76 (1H, dd, J=2.0, 2.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J=1.6, 9.4 Hz), 7.50 (1H, br, s), 7.55 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.60 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, dd, J=1.0, 1.6 Hz)

【0292】

実施例 68

6- [2-シアノ-2- (3-ピリジル) エテニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

【0293】

N-butyl lithium (1.6mol/l: n-hexane solution) 2.5 ml was added to the trimethyl silyl diazomethane (about 10% n-hexane solution, TCI) 3.3 ml THF 6 ml solution at -78 degree C, and 20 minutes was stirred at the same temperature.

It stirred for 2 hours, the THF 8 ml solution of 310 mg of the compounds of Example 66 being dropped at this for 20 minutes, and making it raise temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution was added and it extracted by dichloromethane 100 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

5 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl ammonium fluoride was added to obtained residuum, and it stirred for 1.5 hours at the room temperature.

Precipitation was generated, when 10 ml of water was added and THF was distilled to under reduced pressure.

This is filtered and washed in water. After drying, when column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH=100/1) purified the title compound was obtained as amorphous-like solid (yield of 70 mg).

MS: 264 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ ) (ppm): 3.37 (3H, s), 6.25 (1H, dd, J=2.4, 3.6 Hz), 6.34 (1H, dd, J=2.0, 3.6 Hz), 6.76 (1H, dd, J=2.0, 2.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J=1.6, 9.4 Hz), 7.50 (1H, br, s), 7.55 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.60 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, dd, J=1.0, 1.6 Hz)

【0292】

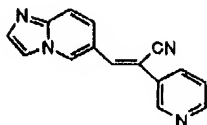
Example 68

6- [2 - cyano- 2-(3- pyridyl) ethenyl] Imidazo [1,2-a] pyridine

【0293】

【化 1 1 1】

[COMPOUND 111]



【0294】

イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-カルボキシアレヒド 440mg と 3-ピリジルアセトニトリル 388mg をエタノール 12ml に溶解させ 28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液 0.2ml を加え、室温で 22.5 時間攪拌した。反応液より溶媒を留去すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた (収量 300mg)。これを未精製のまま次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 7.55(1H,dd,J=4.8,8.4Hz),7.68(1H,s),7.75(1H,d,J=9.6Hz),7.95(1H,d,J=9.6Hz),8.10 ~ 8.16(3H,m),8.63(1H,d,J=4.8Hz),8.95(1H,d,J=2.8Hz),9.05(1H,br,s)

【0295】

実施例 69

6-〔3-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-4-イル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン

【0296】

[0294]

Ethanol 12 ml is made to dissolve imidazo [1,2-a] pyridine- 6- carboxy aldehyde 440 mg and 3-pyridyl acetonitrile 388 mg.

0.2 ml of the methanol solutions of a 28% sodium methylate was added, and it stirred for 22.5 hours at the room temperature.

When the solvent was distilled from the reaction solution, the title compound was obtained as amorphous-like solid (yield of 300 mg).

This was used for following reaction with not washing.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) (delta) (ppm): 7.55 (1H,dd,J=4.8,8.4Hz) and 7.68 (1H, s) 7.75 (1H,d,J=9.6Hz), 7.95 (1H,d,J=9.6Hz), 8.10 - 8.16(3H,m), 8.63 (1H,d,J=4.8Hz), 8.95 (1H,d,J=2.8Hz), 9.05(1H,br,s)

[0295]

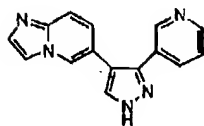
Example 69

6- [3-(3- pyridyl)-1H-pyrazole- 4-yl] Imidazo [1,2-a] pyridine

[0296]

【化 1 1 2】

[COMPOUND 112]



【0 2 9 7】

トリメチルシリルジアゾメタン (約 10% n-ヘキサン溶液、TCI) 3.2ml の THF 6 ml 溶液に -78℃ にて n-ブチルリチウム (1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 2.3ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。これに実施例 68 の化合物 300mg の THF 8 ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 3.5 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 100ml で抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣に 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 7 ml を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=100/2) にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた (収量 60mg)。

MS:262(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
7.01(1H,dd,J=1.6,9.2Hz), 7.34

~

7.40((1H,br),7.52(1H,d,J=9.2Hz),  
7.56(1H,d,J=1.2Hz),7.80(1H,d

[0297]

N-butyl lithium (1.6mol/l:n-hexane solution) 2.3 ml was added to the trimethyl silyl diazomethane (about 10% n-hexane solution, TCI) 3.2 ml THF 6 ml solution at -78 degree C, and 20 minutes was stirred at the same temperature.

It stirred for 3.5 hours, the THF 8 ml solution of 300 mg of the compounds of Example 68 being dropped at this for 20 minutes, and making it raise temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution was added and it extracted by dichloromethane 100 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

7 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl ammonium fluoride was added to obtained residuum, and it stirred for 2 hours at the room temperature.

Solvent is distilled from reaction solution.

When water wash, after drying, and column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=100/2) purified the title compound was obtained as amorphous-like solid (yield of 60 mg).

MS:262(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) (delta) (ppm): 7.01 (1H,dd,J=1.6,9.2Hz), 7.34 - 7.40((1H,br), 7.52 (1H,d,J=9.2Hz), 7.56 (1H,d,J=1.2Hz), 7.80 (1H,ddd,J=1.8,1.8,7.6Hz), 7.90(1H,s), 8.05 - 8.10(1H,br), 8.46 - 8.58(2H,br), 8.65 (1H,d,J=1.6Hz), 13.30(1H,br,s)

dd, J=1.8, 1.8, 7.6 Hz), 7.90 (1H, s),  
 8.05 ~ 8.10 (1H, br), 8.46 ~  
 8.58 (2H, br), 8.65 (1H, d, J=1.6 Hz)  
 , 13.30 (1H, br, s)

【0298】

実施例 70

1-メチル-6-[2-シアノ  
 -2-(2-チエニル)エテニ  
 ル]ベンズイミダゾール

[0298]

Example 70

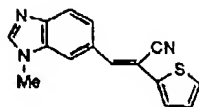
1-methyl-6-[2-cyano-2-(2-thienyl)ethenyl]  
 Benzimidazole

【0299】

[0299]

【化113】

[COMPOUND 113]



【0300】

製造例 8 の化合物 317mg、チオ  
 フェン-2-アセトニトリル  
 266mg をエタノール 12ml に溶  
 解させ、28%ナトリウムメチラ  
 ートのメタノール溶液 0.1ml を  
 加え室温で 17.5 時間攪拌した。  
 反応液より溶媒を留去し、残渣  
 をカラムクロマトグラフィー  
 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=100/1)にて精製  
 すると、標題化合物がアモルファ  
 ス状固体として得られた (収  
 量 340mg)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 3.91(3H, s), 7.09(1H, ddd, J=0.8, 4.8, 3.6 Hz), 7.31(1H, dd, J=0.8, 4.8 Hz), 7.40(1H, dd, J=0.8, 3.6 Hz), 7.54(1H, s), 7.63(1H, br, d, J=8.4 Hz), 7.83(1H, d, J=8.4 Hz), 7.96(1H, s)

[0300]

317 mg of the compounds of a manufacture  
 example 8 and thiophene-2-acetonitrile 266 mg  
 is made to dissolve in ethanol 12 ml.

0.1 ml of the methanol solutions of a 28%  
 sodium methylate was added, and it stirred for  
 17.5 hours at the room temperature.

Solvent is distilled from reaction solution.

When column chromatography  
 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=100/1) purified residuum, the  
 title compound was obtained as amorphous-like  
 solid (yield of 340 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(δ)(ppm): 3.91(3H, s), 7.09  
 (1H, ddd, J=0.8, 4.8, 3.6 Hz), 7.31  
 (1H, dd, J=0.8, 4.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J=0.8, 3.6 Hz),  
 7.54(1H, s), 7.63 (1H, br, d, J=8.4 Hz), 7.83  
 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.96(1H, s), 8.14(1H, br, s)

,8.14(1H,br,s)

【0301】

実施例 71

1-メチル-6-[3-(2-  
チエニル)-1H-ピラゾール  
-4-イル]ベンズイミダゾー  
ル

[0301]

Example 71

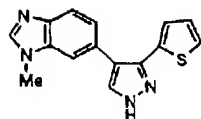
1-methyl-6-[3-(2-thienyl)-1H-pyrazole-4-yl]  
benzimidazole

【0302】

[0302]

【化114】

[COMPOUND 114]



【0303】

トリメチルシリルジアゾメタン  
(約 10% n-ヘキサン溶液)

3.4ml の THF 6 ml 溶液に -78°C  
にて n-ブチルリチウム  
(1.6mol/l : n-ヘキサン溶液)

2.6ml を加え、同温度にて 20 分  
間攪拌した。これに実施例 70  
の化合物 340mg の THF 6 ml 溶  
液を 20 分かけて滴下し、徐々  
に昇温させながら 1.5 時間攪拌  
した。飽和塩化アンモニウム溶  
液を加え、ジクロロメタン 50ml  
で抽出した。有機層を分取し、  
無水硫酸マグネシウムで乾燥  
し、溶媒を留去した。得られた  
残渣に 1M テトラブチルアンモ  
ニウムフロリドの THF 溶液 7  
ml を加え、室温にて 3 時間攪拌  
した。水 10ml を加え、減圧下  
に THF を留去すると、沈澱が生

[0303]

N-butyl lithium (1.6mol/l:n-hexane solution) 2.6  
ml was added to the trimethyl silyl  
diazomethane (about 10% n-hexane solution)  
3.4 ml THF 6 ml solution at -78 degree C, and 20  
minutes was stirred at the same temperature.

It stirred for 1.5 hours, the THF 6 ml solution of  
340 mg of the compounds of Example 70 being  
dropped at this for 20 minutes, and making it  
raise temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution  
was added and it extracted by dichloromethane  
50 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

7 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl  
ammonium fluoride was added to obtained  
residuum, and it stirred for 3 hours at the room  
temperature.

Precipitation was generated, when 10 ml of  
water was added and THF was distilled to under  
reduced pressure.

じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/2) にて精製した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> より再結晶すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた (収量 116mg)。

m.p.: 225~226°C

MS: 281 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
 3.79 (3H, s), 6.86 ~  
 6.94 (1H, m), 7.16 (1H, br, d, J=7.6 Hz), 7.38 (1H, br, s), 7.53 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.60 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.90 (1H, br, s), 8.16 (1H, s), 13.01 (1H, br, s)

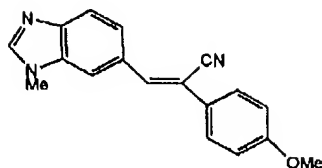
【0304】

実施例 7 2

1-メチル-6-[2-シアノ  
 -2-(4-メトキシフェニル)  
 エテニル] ベンズイミダール

【0305】

【化115】



【0306】

製造例 8 の化合物 1500mg、4-メトキシフェニルアセトニトリル 1519mg をエタノール 25ml に溶解させ、28% ナトリウムメチラートのメタノール溶液 0.5ml を加え室温で 2.5 時間攪

This is filtered and washed in water. After drying, column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/2) purified.

When it recrystallized from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, the title compound was obtained as a pale yellow color crystal (yield of 116 mg).

M. p.: 225-226 degree C

MS: 281 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (delta) (ppm): 3.79 (3H, s), 6.86 - 6.94 (1H, m), 7.16 (1H, br, d, J=7.6 Hz), 7.38 (1H, br, s), 7.53 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.60 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.90 (1H, br, s), 8.16 (1H, s), 13.01 (1H, br, s)

[0304]

Example 72

1-methyl-6-[2-cyano-2-(4-methoxyphenyl)ethenyl] Benzimidazole

[0305]

[COMPOUND 115]

[0306]

1500 mg of the compounds of a manufacture example 8 and 4-methoxyphenyl acetonitrile 1519 mg is made to dissolve in ethanol 25 ml.

0.5 ml of the methanol solutions of a 28% sodium methylate was added, and it stirred for 2.5 hours at the room temperature.

Chloroform extracts, after adding 1N-HCl 3 ml



拌した。反応液に1 N-HCl 3 ml を加えたのちクロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をそのまま次の反応に用いた (収量 3.5g)。  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.87(3H,s), 3.92(3H,s), 6.98(2H,d, J=8.8Hz), 7.58(1H,s), 7.61(1H,dd, J=1.4, 8.4Hz), 7.64(2H,d, J=8.8Hz), 7.84(1H,d, J=8.4Hz), 7.96(1H,s), 8.21(1H,br,d, J=1.4Hz)

to reaction solution. After washing an organic layer by saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution, water, and the saturated salt solution, it dried by the anhydrous magnesium sulphate.

Residuum which distils solvent and was obtained was used for following reaction as it was (yield of 3.5g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) (delta) (ppm): 3.87(3H,s), 3.92(3H,s), 6.98 (2H,d, J=8.8Hz), 7.58(1H,s), 7.61 (1H,dd, J=1.4, 8.4Hz), 7.64 (2H,d, J=8.8Hz), 7.84 (1H,d, J=8.4Hz), 7.96(1H,s), 8.21 (1H,br,d, J=1.4Hz)

【0307】

実施例 73

1-メチル-6-[3-(4-  
メトキシフェニル)-1H-ピ  
ラゾール-4-イル] ベンズイ  
ミダゾール

[0307]

Example 73

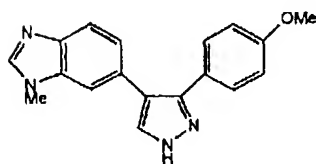
1-methyl- 6- [3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole- 4-yl] benzimidazole

【0308】

[0308]

【化116】

[COMPOUND 116]



【0309】

トリメチルシリルジアゾメタン  
 (約 10% n-ヘキサン溶液)  
 1.6ml の THF 3 ml 溶液に -78°C  
 にて n-ブチルリチウム  
 (1.6mol/l : n-ヘキサン溶液)  
 1.2ml を加え、同温度にて 20 分

[0309]

N-butyl lithium (1.6mol/l:n- hexane solution) 1.2 ml was added to the trimethyl silyl diazomethane (about 10% n -hexane solution) 1.6 ml THF 3 ml solution at -78 degree C, and 20 minutes was stirred at the same temperature.

It stirred for 1.5 hours, the THF 3 ml solution of 173 mg of the compounds of Example 72 being

間攪拌した。これに実施例 7 2 の化合物 173mg の THF 3 ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 1.5 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 30ml で抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣に 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 3.5ml を加え、室温にて 2.5 時間攪拌した。水 10ml を加え減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> より再結晶すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた (収量 54mg)。

m.p.: 240~242°C

MS: 305(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
 3.68(3H,s), 3.70(3H,s), 6.85(2H,br,s), 6.98(1H,dd,J=1.6,8.4Hz), 7.28(2H,d,J=8.8Hz), 7.42(1H,br,s), 7.47(1H,d,J=8.4Hz), 8.08(1H,s), 12.81~12.89(1H,br)

【0310】

実施例 7 4

1-メチル-6-[2-シアノ  
 -2-(4-ブロモフェニル)  
 エテニル] ベンズイミダール

【0311】

【化117】

dropped at this for 20 minutes, and making it raise temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution was added and it extracted by dichloromethane 30 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

3.5 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl ammonium fluoride was added to obtained residuum, and it stirred for 2.5 hours at the room temperature.

Precipitation was generated, when 10 ml of water was added and THF was distilled to under reduced pressure.

This is filtered and washed in water. After drying, when it recrystallized from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, the title compound was obtained as a pale yellow color crystal (yield of 54 mg).

M. p.: 240-242 degree C

MS: 305(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(delta)(ppm): 3.68(3H,s), 3.70(3H,s), 6.85(2H,br,s), 6.98(1H,dd,J=1.6,8.4Hz), 7.28(2H,d,J=8.8Hz), 7.42(1H,br,s), 7.47(1H,d,J=8.4Hz), 8.08(1H,s), 12.81 - 12.89(1H,br)

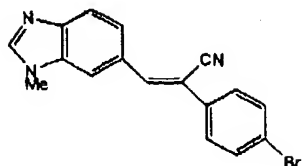
[0310]

Example 74

1- methyl- 6- [2 - cyano- 2-(4-bromo phenyl) ethenyl] Benzimidazole

[0311]

[COMPOUND 117]



## 【0312】

製造例 8 の化合物 297mg、4-ブロモフェニルアセトニトリル 407mg をエタノール 8 ml に溶解させ、28%ナトリウムメチラート 0.5ml を加え室温で 5 時間攪拌した。析出した結晶を濾取、冷エタノール洗し、乾燥すると、標題化合物が黄白色固体として得られた (収量 257mg)。

m.p.: 141°C

MS: 338(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.87(3H,s), 7.72(4H,br,s), 7.78(1H,d,J=8.8Hz), 7.88(1H,dd,J=0.8,8.8Hz), 8.17(1H,s), 8.21(1H,s), 8.34(1H,s)

## 【0313】

実施例 75

1-メチル-6-[3-(4-  
ブロモフェニル)-1H-ピラ  
ゾール-4-イル]ベンズイミ  
ダゾール

## 【0314】

## 【化118】

## [0312]

297 mg of the compounds of a manufacture example 8 and 4-bromo phenylacetonitrile 407 mg is made to dissolve in ethanol 8 ml.

28% Sodium methylate 0.5 ml was added, and it stirred for 5 hours at the room temperature.

The precipitated crystal is washed by a filtering and the cold ethanol.

Drying obtained the title compound as yellow white solid (yield of 257 mg).

M. p.: 141 degree C

MS: 338(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(delta)(ppm): 3.87(3H,s) 7.72(4H,br,s), 7.78 (1H,d,J=8.8Hz), 7.88 (1H,dd,J=0.8,8.8Hz), 8.17(1H,s), 8.21(1H,s), 8.34(1H,s)

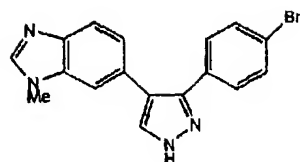
## [0313]

Example 75

1-methyl-6-[3-(4-bromo phenyl)- 1H-pyrazole-4-yl] benzimidazole)

## [0314]

## [COMPOUND 118]



## 【0315】

トリメチルシリルジアゾメタン (約 10% n-ヘキサン溶液、TCI) 2 ml の THF 5 ml 溶液に -78°C にて n-ブチルリチウム (1.6 mol/l : n-ヘキサン溶液) 1.45 ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。これに実施例 74 の化合物 257 mg の THF 5 ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 50 ml で抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣に 1 M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 5 ml を加え、室温にて 2 時間攪拌した。水 10 ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> より再結晶すると標題化合物が白色結晶として得られた (収量 130 mg)。

m.p.: 273°C

MS: 353 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
 3.76 (3H, s), 7.01 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.48 (1H, br, s), 7.47, ~ 7.55 (2H, m), 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.14 (1H, s)

## 【0316】

実施例 76

## [0315]

N-butyl lithium (1.6 mol/l: n-hexane solution) 1.45 ml was added to the trimethyl silyl diazomethane (about 10% n-hexane solution, TCI) 2 ml THF 5 ml solution at -78 degree C, and 20 minutes was stirred at the same temperature.

It stirred for 2 hours, the THF 5 ml solution of 257 mg of the compounds of Example 74 being dropped at this for 20 minutes, and making it raise temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution was added and it extracted by dichloromethane 50 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

5 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl ammonium fluoride was added to obtained residuum, and it stirred for 2 hours at the room temperature.

Precipitation was generated, when 10 ml of water was added and THF was distilled to under reduced pressure.

This is filtered and washed in water. After drying, when it recrystallized from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, the title compound was obtained as a white crystal (yield of 130 mg).

M. p.: 273 degree C

MS: 353 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (δ) (ppm): 3.76 (3H, s), 7.01 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.48 (1H, br, s), 7.47, ~ 7.55 (2H, m), 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.14 (1H, s)

## [0316]

Example 76

6- [2-シアノ-2-(4-  
ピリジル) エテニル] イミダゾ  
[1, 2-a] ピリジン

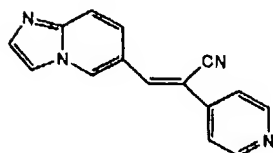
6- [2 - cyano- 2-(4-pyridyl) ethenyl] Imidazo  
[1,2-a] pyridine

【0317】

[0317]

【化119】

[COMPOUND 119]



【0318】

イミダゾ [1, 2-a] ピリジ  
ン-6-カルボキシアルデヒド  
297mg 4-ピリジルアセトニ  
トリル塩酸塩 630mg をエタノ  
ール 10ml に溶解させ 28%ナト  
リウムメチラートのメタノール  
溶液 0.6ml を加え、室温で6時  
間攪拌した。反応液をセライト  
濾過した後、反応液より溶媒を  
留去し、残渣をカラムクロマト  
グラフィー (CHCl<sub>3</sub> ~  
CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1→100/2) に  
て精製すると、標題化合物がア  
モルファス状固体として得られ  
た (収量 320mg)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
7.68(1H,d,J=1.2Hz), 7.72(2H,d,  
J=6.4Hz), 7.76(1H,d,J=9.6Hz), 7.  
98(1H,d,J=2.0,9.6Hz), 8.15(1H,  
s), 8.32(1H,s), 8.70(2H,d,J=6.4H  
z), 9.10(1H,br,s)

【0319】

実施例 77

[0318]

630 mg of imidazo [1,2-a] pyridine- 6- carboxy  
aldehyde 297 mg 4- pyridyl acetonitrile  
hydrochloride is made to dissolve in ethanol 10  
ml.

0.6 ml of the methanol solutions of a 28%  
sodium methylate was added, and it stirred for 6  
hours at the room temperature.

After carrying out the cerite filtration of the  
reaction solution, solvent is distilled from  
reaction solution.

When column chromatography (CHCl<sub>3</sub>-  
CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1 →100/2) purified  
residuum, the title compound was obtained as  
amorphous-like solid (yield of 320 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) (delta) (ppm): 7.68  
(1H,d,J=1.2Hz), 7.72 (2H,d,J=6.4Hz), 7.76  
(1H,d,J=9.6Hz), 7.98 (1H,d,J=2.0,9.6Hz),  
8.15(1H,s), 8.32(1H,s), 8.70 (2H,d,J=6.4Hz),  
9.10(1H,br,s)

[0319]

Example 77

6- [3- (4-ピリジル) -  
 1H-ピラゾール-4-イル]  
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジ  
 ン

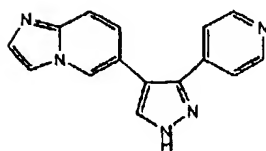
6- [3-(4-pyridyl)-1H-pyrazole-4-yl] Imidazo [1,2-a] pyridine

【0320】

[0320]

【化120】

[COMPOUND 120]



【0321】

トリメチルシリルジアゾメタン (約 10% n-ヘキサン溶液、TCI) 2.8ml の THF 6 ml 溶液に -78°C にて n-ブチルリチウム (1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 2.1ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。これに実施例 76 の化合物 320mg の THF 6 ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 50ml で抽出したところ、結晶が析出した。得られた結晶に 1M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 3 ml を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。水 10ml を加え、減圧下に THF を留去すると沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、IPE より再結晶すると標題化合物が淡褐色結晶として得られた (収量

[0321]

N-butyl lithium (1.6mol/l: n-hexane solution) 2.1 ml was added to the trimethyl silyl diazomethane (about 10% n-hexane solution, TCI) 2.8 ml THF 6 ml solution at -78 degree C, and 20 minutes was stirred at the same temperature.

It stirred for 2 hours, the THF 6 ml solution of 320 mg of the compounds of Example 76 being dropped at this for 20 minutes, and making it raise temperature gradually.

A saturated ammonium chloride solution is added. When extracted by dichloromethane 50 ml, the crystal precipitated.

3 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl ammonium fluoride was added to the obtained crystal, and it stirred for 1.5 hours at the room temperature.

Precipitation was generated, when 10 ml of water was added and THF was distilled to under reduced pressure.

This is filtered and washed in water. After drying, when it recrystallized from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and IPE, the title compound was obtained as a light brown crystal (yield of 65 mg).

M. p.: 246 degree C

65mg)。

m.p.:246°C

MS:262(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$   
 (ppm):6.98(1H,dd,J=1.4,9.2Hz)  
 ,7.38(2H,d,J=5.8Hz),7.49(1H,d,  
 J=9.2Hz),7.52(1H,d,J=1.4Hz),7  
 .87(1H,s),8.47(2H,d,J=5.8Hz),8  
 .49(1H,br,s)

MS:262(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) (delta) (ppm): -- 6.98  
 (1H,dd,J=1.4,9.2Hz) and 7.38 (2H,d,J=5.8Hz)  
 7.49 (1H,d,J=9.2Hz), 7.52 (1H,d,J=1.4Hz),  
 7.87(1H,s), 8.47 (2H,d,J=5.8Hz), 8.49(1H,br,s)

【0322】

製造例 14

ジエチル (1-シアノエチル)  
ホスホネート

[0322]

Manufacture example 14

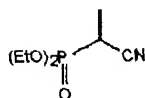
Diethyl (1- cyanoethyl) phosphonate

【0323】

[0323]

【化121】

[COMPOUND 121]



【0324】

1, 2-ジメトキシエタン 8 ml  
 に水素化ナトリウム (Ca.60%  
 in mineral oil) 201mg を懸濁さ  
 せ、そこにジエチルシアノメチ  
 ルフォスフォネート 887mg を  
 加えた。室温で1時間攪拌した  
 のち、ヨウ化メチル 730mg を加  
 え、室温で 1.5 時間攪拌した。  
 水を 5 ml 加えクロロホルム  
 30ml で抽出し、無水硫酸マグネ  
 シウムで乾燥した。溶媒留去し  
 たものを粗精製のまま次の反応  
 に用いた (収量 950mg)。

[0324]

1,2- dimethoxyethane 8 ml is made to suspend  
 201 mg (Ca.60% in mineral oil) of sodium  
 hydride.

Diethyl cyano methyl phosphonate 887 mg  
 was added there.

After carrying out 1 hour stirring at a room  
 temperature, 730 mg of methyl iodide was  
 added and it stirred for 1.5 hours at the room  
 temperature.

5 ml of water is added and it extracts by  
 chloroform 30 ml.

It dried by the anhydrous magnesium  
 sulphate.

That which carried out solvent distillation was  
 used for following reaction, been crude refined  
 (yield of 950 mg).

【0325】

実施例 78

1-メチル-6-(2-シアノ  
-1-プロペニル)ベンズイミ  
ダール

【0326】

【化122】

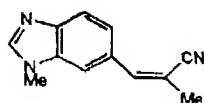
[0325]

Example 78

1- methyl- 6- (2-cyano- 1- propenyl)  
benzimidazole

[0326]

[COMPOUND 122]



【0327】

テトラヒドロフラン 5 ml に水素化ナトリウム (Ca.60% in mineral oil) 206mg を懸濁させ、そこにジエチル (1-シアノエチル) ホスホネート 950mg の THF 5 ml 溶液を加えた。0℃で 1 時間攪拌したのち、製造例 8 の化合物 720mg の THF 10ml 溶液を加えて、0℃でさらに 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出したのち、有機層を水洗、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>) で精製し、標題化合物 200mg が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
2.22(3H,d,J=1.6Hz), 3.88(3H,s),  
7.29(1H,dd,J=1.6,8.4Hz), 7.34

～

[0327]

Tetra hydrofurane 5 ml is made to suspend 206 mg (Ca.60% in mineral oil) of sodium hydride.

The diethyl (1- cyanoethyl) phosphonate 950 mg THF 5 ml solution was added there.

After stirring at 0 degree C for 1 hour, the THF 10 ml solution of 720 mg of the compounds of a manufacture example 8 is added. It stirred further 2 hours at 0 degree C.

Water is added to reaction solution. An organic layer is washed in water after extracting by the dichloromethane. Subsequently, it washes by the saturated salt solution.

It dried by the anhydrous magnesium sulphate.

After carrying out solvent distillation, silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>) purifies 200 mg of title compounds was obtained.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) (delta) (ppm): 2.22 (3H,d,J=1.6Hz), 3.88(3H,s), 7.29 (1H,dd,J=1.6,8.4Hz), 7.34 - 7.38(2H,m), 7.81 (1H,d,J=8.4Hz), 7.94(1H,s)



7.38(2H,m),7.81(1H,d,J=8.4Hz)  
 ,7.94(1H,s)

【0328】

実施例 79

1-メチル-6-(3-メチル  
 -1H-ピラゾール-4-イ  
 ル)ベンズイミダゾール

[0328]

Example 79

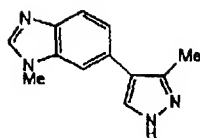
1-methyl-6-(3-methyl-1H-pyrazole-4-yl)  
 benzimidazole

【0329】

[0329]

【化123】

[COMPOUND 123]



【0330】

トリメチルシリルジアゾメタン  
 (約 10% n-ヘキサン溶液)  
 2.45ml の THF 5 ml 溶液にて  
 78°Cにて n-ブチルリチウム  
 (1.6mol/l: n-ヘキサン溶液)  
 1.8mlを加え、同温度にて 20 分  
 間攪拌した。これに実施例 78  
 の化合物 200mg の THF 5 ml 溶  
 液を 20 分かけて滴下し、徐々  
 に昇温させながら 4.5 時間攪拌  
 した。飽和塩化アンモニウム溶  
 液を加え、ジクロロメタン 50ml  
 で抽出した。有機層を分取し、  
 無水硫酸マグネシウムで乾燥  
 し、溶媒を留去した。得られた  
 残渣に 1M テトラブチルアンモ  
 ニウムフロリドの THF 溶液 7  
 ml を加え、室温にて 2.5 時間攪  
 拌した。水 10ml を加え減圧下

[0330]

N-butyl lithium (1.6mol/l:n-hexane solution) 1.8  
 ml was added to the trimethyl silyl  
 diazomethane (about 10% n-hexane solution)  
 2.45 ml THF 5 ml solution at -78 degree C, and  
 20 minutes was stirred at the same  
 temperature.

It stirred for 4.5 hours, the THF 5 ml solution of  
 200 mg of the compounds of Example 78 being  
 dropped at this for 20 minutes, and making it  
 raise temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution  
 was added and it extracted by dichloromethane  
 50 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

7 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl  
 ammonium fluoride was added to obtained  
 residuum, and it stirred for 2.5 hours at the room  
 temperature.

Precipitation was generated, when 10 ml of

に THF を留去すると沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1→100/2→100/10)にて精製したのち、再度カラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Acetone=1/2)にて精製すると、標題化合物が淡黄色結晶として得られた (収量 80mg)。

m.p.:198°C

MS:213(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.39(3H,s),3.83(3H,s),7.28(1H,dd,J=1.6,8.4Hz),7.55(1H,d,J=1.6Hz),7.62(1H,d,J=8.4Hz),8.12(1H,s),12.60(1H,br,s)

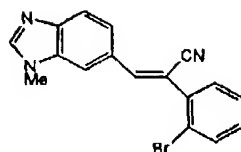
【0331】

実施例 80

1-メチル-6-[2-シアノ  
 -2-(2-ブロモフェニル)  
 エテニル] ベンズイミダゾール

【0332】

【化124】



【0333】

製造例 8 の化合物 243mg、2-ブロモフェニルアセトニトリル 302mg をエタノール 8 ml に溶解させ、28%ナトリウムメチラ

water was added and THF was distilled to under reduced pressure.

This is filtered and washed in water. After drying, column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1→100/2→100/10) purified. When column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Acetone=1/2) purified again, the title compound was obtained as a pale yellow color crystal (yield of 80 mg).

M. p.:198 degree C

MS:213(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(delta)(ppm):2.39(3H,s)

3.83(3H,s), 7.28 (1H,dd,J=1.6,8.4Hz), 7.55

(1H,d,J=1.6Hz), 7.62 (1H,d,J=8.4Hz),

8.12(1H,s), 12.60(1H,br,s)

【0331】

Example 80

1- methyl- 6- [2 - cyano- 2-(2-bromo phenyl) ethenyl] Benzimidazole

【0332】

【COMPOUND 124】

【0333】

243 mg of the compounds of a manufacture example 8 and 2-bromo phenylacetonitrile 302 mg is made to dissolve in ethanol 8 ml.

28% Sodium methylate 0.1 ml is added, and it stirs for 3 hours at 0 degree C. Subsequently it

ート 0.1ml を加え 0℃ で 3 時間、ついで室温で 4 時間、そして 4℃ で 14 時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> only → CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1) にて精製すると、標題化合物を含む混合物が得られた (収量 320mg)。

stirred for 4 hours at the room temperature, and it stirred for 14 hours at 4 degree C.

Solvent is distilled from reaction solution.

When column chromatography (CHCl<sub>3</sub> only- >CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1) purified residuum, the mixture containing a title compound was obtained (yield of 320 mg).

【0334】

実施例 81

1-メチル-6-[3-(2-  
ブromoフェニル)-1H-ピラ  
ゾール-4-イル] ベンズイミ  
ダゾール

[0334]

Example 81

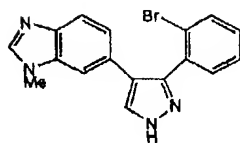
1-methyl-6-[3-(2-bromo phenyl)- 1H-pyrazole-4-yl] benzimidazole

【0335】

[0335]

【化125】

[COMPOUND 125]



【0336】

トリメチルシリルジアゾメタン (約 10% n-ヘキサン溶液) 1.65ml の THF 5 ml 溶液にて -78℃ にて n-ブチルリチウム (1.6mol/l : n-ヘキサン溶液) 1.2ml を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。これに実施例 80 の化合物 320mg の THF 3.5ml 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々に昇温させながら 2 時間攪拌し

[0336]

N-butyl lithium (1.6mol/l:n- hexane solution) 1.2 ml was added to the trimethyl silyl diazomethane (about 10% n -hexane solution) 1.65 ml THF 5 ml solution at -78 degree C, and 20 minutes was stirred at the same temperature.

It stirred for 2 hours, the THF 3.5 ml solution of 320 mg of the compounds of Example 80 being dropped at this for 20 minutes, and making it raise temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution was added and it extracted by dichloromethane

た。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン 50ml で抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣に 1 M テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 3 ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。水 10ml を加え、減圧下に THF を留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=100/1) にて精製した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> より再結晶すると標題化合物が白色結晶として得られた (収量 30mg)。

m.p.: 263°C

MS: 353 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 3.70 (3H, s), 7.15 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 7.18 (1H, m), 7.28 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 7.37 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.69 (1H, dd, J=1.6, 7.6 Hz), 7.81 (1H, s), 7.90 (1H, s)

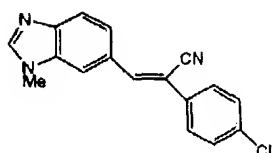
【0337】

実施例 82

1-メチルー6-[2-シアノ  
 -2-(4-クロロフェニル)  
 エテニル] ベンズイミダール

【0338】

【化126】



50 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

3 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl ammonium fluoride was added to obtained residuum, and it stirred for 3 hours at the room temperature.

Precipitation was generated, when 10 ml of water was added and THF was distilled to under reduced pressure.

This is filtered and washed in water. After drying, column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=100/1) purified.

When it recrystallized from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, the title compound was obtained as a white crystal (yield of 30 mg).

M. p.: 263 degree C

MS: 353 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (delta) (ppm): 3.70 (3H, s), 7.15 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 7.18 (1H, m), 7.28 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 7.37 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.69 (1H, dd, J=1.6, 7.6 Hz), 7.81 (1H, s), 7.90 (1H, s)

【0337】

Example 82

1-methyl-6-[2-cyano-2-(4-chlorophenyl)ethenyl] Benzimidazole

【0338】

【COMPOUND 126】

## 【0339】

製造例 8 の化合物 300mg、4-クロロフェニルアセトニトリル 291mg をエタノール 15ml に溶解させ、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液 0.15ml を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/2) にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた (収量 480mg)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 3.93(3H,s), 7.44(2H,d,J=8.4Hz),  
 7.62 ~  
 7.66(3H,m), 7.67(1H,s), 7.85(1H,  
 d,J=8.4Hz), 7.98(1H,s), 8.23 ~  
 8.24(1H,m)

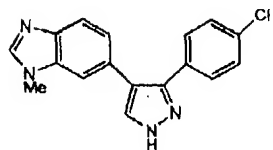
## 【0340】

実施例 8 3

1-メチル-6-[3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

## 【0341】

## 【化127】



## [0339]

300 mg of the compounds of a manufacture example 8 and 4-chlorophenyl acetonitrile 291 mg is made to dissolve in ethanol 15 ml.

0.15 ml of the methanol solutions of a 28% sodium methylate was added, and it stirred for 2 hours at the room temperature.

Solvent is distilled from reaction solution.

When column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/2) purified residuum, the title compound was obtained as amorphous-like solid (yield of 480 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 3.93(3H,s), 7.44 (2H,d,J=8.4Hz), 7.62 - 7.66(3H,m), 7.67(1H,s), 7.85 (1H,d,J=8.4Hz), 7.98(1H,s), 8.23 - 8.24(1H,m)

## [0340]

Example 83

1- methyl- 6- [3-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-4-yl] benzimidazole

## [0341]

## [COMPOUND 127]

**【0342】**

トリメチルシリルジアゾメタン  
 (約 10% n-ヘキサン溶液)  
 3.95ml の THF 8 ml 溶液にて  
 78℃にて n-ブチルリチウム  
 (1.6mol/l : n-ヘキサン溶液)  
 2.9ml を加え、同温度にて 20 分  
 間攪拌した。これに実施例 82  
 の化合物 480mg の THF 8 ml 溶  
 液を 20 分かけて滴下し、徐々  
 に昇温させながら 1.5 時間攪拌  
 した。飽和塩化アンモニウム溶  
 液を加え、ジクロロメタン 50ml  
 で抽出した。有機層を分取し、  
 無水硫酸マグネシウムで乾燥  
 し、溶媒を留去した。得られた  
 残渣に 1M テトラブチルアンモ  
 ニウムフロリドの THF 溶液 8  
 ml を加え、室温にて 2.5 時間攪  
 拌した。水 20ml を加え減圧下  
 に THF を留去すると、沈澱が生  
 じた。これを濾取、水洗、乾燥  
 後、カラムクロマトグラフィー  
 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1 → 100/2)  
 にて精製した。CHCl<sub>3</sub> より再結  
 晶すると標題化合物が白色結晶  
 として得られた (収量 232mg)。  
 m.p.: 268°C  
 MS: 309(MH<sup>+</sup>)  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
 3.76(3H,s), 7.02(1H,dd,J=1.6,8.  
 4Hz), 7.31 ~  
 7.45(4H,m), 7.48(1H,br,s), 8.15(  
 1H,s), 13.10(1H,br,s)

**【0343】 製造例 15****【0344】**

4-アミノフェニルアセトニト  
 リル

**【化128】****[0342]**

N-butyl lithium (1.6mol/l:n- hexane solution) 2.9  
 ml was added to the trimethyl silyl  
 diazomethane (about 10% n -hexane solution)  
 3.95 ml THF 8 ml solution at -78 degree C, and  
 20 minutes was stirred at the same  
 temperature.

It stirred for 1.5 hours, the THF 8 ml solution of  
 480 mg of the compounds of Example 82 being  
 dropped at this for 20 minutes, and making it  
 raise temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution  
 was added and it extracted by dichloromethane  
 50 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

8 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl  
 ammonium fluoride was added to obtained  
 residuum, and it stirred for 2.5 hours at the room  
 temperature.

Precipitation was generated, when 20 ml of  
 water was added and THF was distilled to under  
 reduced pressure.

This is filtered and washed in water. After  
 drying, column chromatography  
 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1→100/2) purified.

When it recrystallized from CHCl<sub>3</sub>, the title  
 compound was obtained as a white crystal  
 (yield of 232 mg).

M. p.: 268 degree C

MS: 309(MH<sup>+</sup>)

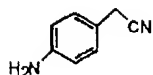
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(delta)(ppm): 3.76(3H,s)

7.02 (1H,dd,J=1.6,8.4Hz), 7.31 - 7.45(4H,m),  
 7.48(1H,br,s), 8.15(1H,s), 13.10(1H,br,s)

**[0343] Manufacture example 15****[0344]**

4-aminophenyl acetonitrile

**[COMPOUND 128]**



## 【0345】

4-ニトロフェニルアセトニトリル 3.253g をメタノール 30ml、THF 5 ml の混合溶媒に溶解し、そこに 10%パラジウム-カーボン 2.95g を懸濁させた。反応系を水素で置換し、室温で 20 時間激しく撹拌した。反応液をセライト濾過したのち、溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> ~ CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1 → 100/2) で精製して標題化合物をろう状固体として 1.780g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.74(2H,s), 5.09(2H,br,s), 6.56(2H,d,J=8.4Hz), 6.96(2H,d,J=8.4Hz)

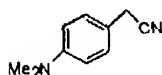
## 【0346】

製造例 16

4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニルアセトニトリル

## 【0347】

## 【化129】



## [0345]

4-nitrophenyl acetonitrile 3.253g is dissolved in a mixed solvent of methanol 30 ml and THF 5 ml. Palladium- carbon 2.95g was made to suspend there 10%.

A reaction system is substituted from hydrogen.

It stirred vigorously for 20 hours at the room temperature.

Solvent distillation is carried out after carrying out the cerite filtration of the reaction solution.

Silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>-CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1 → 100/2) purifies The title compound was obtained 1.780g as wax-like solid.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(δ)(ppm): 3.74(2H,s), 5.09(2H,br,s), 6.56 (2H,d,J=8.4Hz), 6.96 (2H,d,J=8.4Hz)

## [0346]

Manufacture example 16

4-(N,N-dimethylamino) phenylacetonitrile

## [0347]

## [COMPOUND 129]

## 【0348】

4-アミノフェニルアセトニトリル 1.780g を 37%ホルマリン水溶液 15ml に溶解し、そこにギ酸 10ml を加えて 10 時間加熱還流した。炭酸水素ナトリウムで反応液を中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>) で精製して標題化合物をろう状固体として 180mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.85(6H,s), 3.82(2H,s), 6.69(2H, d, J=8.8Hz), 7.11(2H, d, J=8.8Hz)

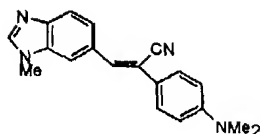
## 【0349】

実施例 8 4

1-メチル-6-[2-シアノ-2-(4-ジメチルアミノフェニル)エチニル]ベンズイミダール

## 【0350】

## 【化130】



## 【0351】

製造例 8 の化合物 121mg、4-(N, N-ジメチルアミノ)フ

## 【0348】

4-aminophenyl acetonitrile 1.780g is dissolved in 15 ml of 37% formalin aqueous solution. 10 ml of formic acids was added there, and it heat-refluxed for 10 hours.

Reaction solution is neutralized by sodium hydrogencarbonate.

Chloroform extracted.

An organic layer is washed in water and, subsequently, it washes by the saturated salt solution.

After that solvent distillation is dried and carried out by the anhydrous magnesium sulphate.

Silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>) purified and the title compound was obtained 180 mg as wax-like solid.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(delta)(ppm): 2.85(6H,s), 3.82(2H,s), 6.69 (2H,d,J=8.8Hz), 7.11 (2H,d,J=8.8Hz)

## 【0349】

Example 84

1- methyl- 6- [2 - cyano- 2-(4-dimethyl aminophenyl) ethenyl] Benzimidazole

## 【0350】

## 【COMPOUND 130】

## 【0351】

121 mg of the compounds of a manufacture example 8 and 4-(N,N-dimethylamino)



エニルアセトニトリル 120mg をエタノール 4 ml に溶解させ、28% ナトリウムメチレート 0.03ml を加え室温で 6.5 時間攪拌した。反応液に 1 N-HCl 0.5ml を加えたのち、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>)にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた (収量 140mg)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.02(6H,s), 3.88(3H,s), 6.74(2H, d, J=9.2Hz), 7.50(1H,s), 7.57(2H, d, J=9.2Hz), 7.58(1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.92(1H,s), 8.15(1H, br, d, J=1.8Hz)

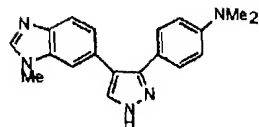
【0352】

実施例 85

1-メチル-6-[3-(4-ジメチルアミノフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0353】

【化131】



【0354】

phenylacetonitrile 120 mg is made to dissolve in ethanol 4 ml.

28% Sodium methylate 0.03 ml was added, and it stirred for 6.5 hours at the room temperature.

Solvent is distilled after adding 1N-HCl 0.5 ml to reaction solution. Residuum was dissolved with chloroform and it washed in saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution. Solvent is distilled after drying an organic layer by the anhydrous magnesium sulphate.

When column chromatography (CHCl<sub>3</sub>) purified residuum, the title compound was obtained as amorphous-like solid (yield of 140 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm): 3.02(6H,s), 3.88(3H,s), 6.74 (2H,d,J=9.2Hz), 7.50(1H,s), 7.57 (2H,d,J=9.2Hz), 7.58 (1H,dd,J=1.8,8.4Hz), 7.80 (1H,d,J=8.4Hz), 7.92(1H,s), 8.15 (1H,br,d,J=1.8Hz)

【0352】

Example 85

1- methyl- 6- [3-(4-dimethyl aminophenyl)-1H-pyrazole- 4-yl] benzimidazole

【0353】

【COMPOUND 131】

【0354】

トリメチルシリルジアゾメタン  
 (約 10% n-ヘキサン溶液)  
 1.83ml の THF 4 ml 溶液にて  
 78℃にて n-ブチルリチウム  
 (1.6mol/l : n-ヘキサン溶液)

1.35ml を加え、同温度にて 20  
 分間攪拌した。これに実施例 8  
 4 の化合物 140mg の THF 5 ml  
 溶液を 20 分かけて滴下し、徐々  
 に昇温させながら 4 時間攪拌し  
 た。飽和塩化アンモニウム溶液  
 を加え、ジクロロメタン 50ml  
 で抽出した。有機層を分取し、  
 無水硫酸マグネシウムで乾燥  
 し、溶媒を留去した。得られた  
 残渣に 1M テトラブチルアンモ  
 ニウムフロリドの THF 溶液 3  
 ml を加え、室温にて 2 時間攪拌  
 した。水 10ml を加え、減圧下  
 に THF を留去すると、沈澱が生  
 じた。これを濾取、水洗、乾燥  
 後、カラムクロマトグラフィー  
 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Acetone=1/2)にて精製  
 すると、標題化合物が淡黄色結  
 晶として得られた (収量  
 40mg)。

m.p.: 199~201℃

MS: 318(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
 2.85(6H,s), 3.78(3H,s), 6.66(2H,  
 br,d,J=8.8Hz), 7.05(1H,dd,J=1.6  
 ,8.4Hz), 7.22(2H,br,d,J=8.8Hz),  
 7.48(1H,br,s), 7.51(1H,d,J=8.4H  
 z), 8.12(1H,s)

【0355】

実施例 86

1-メチル-6-[2-シアノ  
-2-(2-ピリジル)エテニ  
ル]ベンズイミダール

【0356】

N-butyl lithium (1.6mol/l:n- hexane solution)  
 1.35 ml was added to the trimethyl silyl  
 diazomethane (about 10% n -hexane solution)  
 1.83 ml THF 4 ml solution at -78 degree C, and  
 20 minutes was stirred at the same  
 temperature.

It stirred for 4 hours, the THF 5 ml solution of  
 140 mg of the compounds of Example 84 being  
 dropped at this for 20 minutes, and making it  
 raise temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution  
 was added and it extracted by dichloromethane  
 50 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

3 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl  
 ammonium fluoride was added to obtained  
 residuum, and it stirred for 2 hours at the room  
 temperature.

Precipitation was generated, when 10 ml of  
 water was added and THF was distilled to under  
 reduced pressure.

This is filtered and washed in water. After  
 drying, when column chromatography  
 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Acetone=1/2) purified the title  
 compound was obtained as a pale yellow color  
 crystal (yield of 40 mg).

M. p.: 199-201 degree C

MS: 318(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(δ)(ppm): 2.85(6H,s)  
 3.78(3H,s), 6.66 (2H,br,d,J=8.8Hz), 7.05  
 (1H,dd,J=1.6,8.4Hz), 7.22 (2H,br,d,J=8.8Hz),  
 7.48(1H,br,s), 7.51 (1H,d,J=8.4Hz), 8.12(1H,s)

【0355】

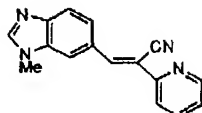
Example 86

1- methyl- 6- [2 - cyano- 2-(2-pyridyl) ethenyl]  
Benzimidazole

【0356】

【化 1 3 2】

[COMPOUND 132]



【0 3 5 7】

製造例 8 の化合物 321mg、2-ピリジルアセトニトリル 254mg をエタノール 12ml に溶解させ、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液 0.1ml を加え室温で 2.5 時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=100/1) にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた (収量 460mg)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.88(3H,s), 7.43(1H,ddd, J=0.8, 4.8, 7.6Hz), 7.80(1H,d, J=8.4Hz), 7.84(1H,d, J=7.6Hz), 7.94(1H,dd, J=1.6, 7.6Hz), 7.98(1H,dd, J=1.2, 8.4Hz), 8.27(1H,br,s), 8.37(1H,s), 8.61(1H,s), 8.65~8.68(1H,m)

【0 3 5 8】

実施例 8 7

1-メチル-6-[3-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0 3 5 9】

【化 1 3 3】

[0357]

321 mg of the compounds of a manufacture example 8 and 2-pyridyl acetonitrile 254 mg is made to dissolve in ethanol 12 ml.

0.1 ml of the methanol solutions of a 28% sodium methylate is added.

It stirred for 2.5 hours at the room temperature.

Solvent is distilled from reaction solution.

When column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=100/1) purified residuum, the title compound was obtained as amorphous-like solid (yield of 460 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) (δ)(ppm): 3.88(3H,s), 7.43 (1H,ddd, J=0.8, 4.8, 7.6Hz), 7.80 (1H,d, J=8.4Hz), 7.84 (1H,d, J=7.6Hz), 7.94 (1H,dd, J=1.6, 7.6Hz), 7.98 (1H,dd, J=1.2, 8.4Hz), 8.27(1H,br,s), 8.37(1H,s), 8.61(1H,s), 8.65 - 8.68(1H,m)

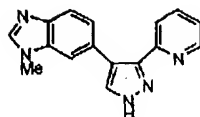
[0358]

Example 87

1- methyl- 6- [3-(2-pyridyl)-1H-pyrazole- 4-yl] benzimidazole

[0359]

[COMPOUND 133]



## 【0360】

トリメチルシリルジアゾメタン  
 (約 10% n-ヘキサン溶液)  
 4.3mlのTHF12ml溶液に-78°C  
 にて n-ブチルリチウム  
 (1.6mol/l : n-ヘキサン溶液)  
 3.1mlを加え、同温度にて 20 分  
 間攪拌した。これに実施例 86  
 の化合物 460mg の THF 8 ml 溶  
 液を 20 分かけて滴下し、徐々  
 に昇温させながら 1.5 時間攪拌  
 した。飽和塩化アンモニウム溶  
 液を加え、ジクロロメタン 50ml  
 で抽出した。有機層を分取し、  
 無水硫酸マグネシウムで乾燥  
 し、溶媒を留去した。得られた  
 残渣に 1M テトラブチルアンモ  
 ニウムフロリドの THF 溶液  
 15mlを加え、室温にて 3 時間攪  
 拌した。水 30ml を加え、減圧  
 下に THF を留去すると、沈澱が  
 生じた。これを濾取、水洗、乾  
 燥後、カラムクロマトグラフィ  
 ー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Acetone=1/2)にて精  
 製した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O より再結  
 晶すると標題化合物が淡黄色結  
 晶として得られた (収量  
 289mg)。

m.p.:239°C

MS:276(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
 3.85(3H,s), 7.19(1H,ddd, J=1.4, 4  
 .8, 8.0Hz), 7.30(1H,d, J=8.0Hz), 7

## 【0360】

N-butyl lithium (1.6mol/l:n- hexane solution) 3.1  
 ml was added to the trimethyl silyl  
 diazomethane (about 10% n -hexane solution)  
 4.3 ml THF 12 ml solution at -78 degree C, and  
 20 minutes was stirred at the same  
 temperature.

It stirred for 1.5 hours, the THF 8 ml solution of  
 460 mg of the compounds of Example 86 being  
 dropped at this for 20 minutes, and making it  
 raise temperature gradually.

The saturated ammonium chloride solution  
 was added and it extracted by dichloromethane  
 50 ml.

An organic layer is aliquoted.

It dries by the anhydrous magnesium sulphate.

The solvent was distilled off.

15 ml of 1M THF solutions of tetrabutyl  
 ammonium fluoride was added to obtained  
 residuum, and it stirred for 3 hours at the room  
 temperature.

Precipitation was generated, when 30 ml of  
 water was added and THF was distilled to under  
 reduced pressure.

This is filtered and washed in water. After  
 drying, column chromatography  
 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Acetone=1/2) purified.

When it recrystallized from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O, the  
 title compound was obtained as a pale yellow  
 color crystal (yield of 289 mg).

M. p.:239 degree C

MS:276(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(delta)(ppm):3.85(3H,s), 7.19  
 (1H,ddd, J=1.4,4.8,8.0Hz), 7.30 (1H,d, J=8.0Hz),  
 7.35 (1H,dd, J=1.6,8.4Hz), 7.44 - 7.45(1H,m),  
 7.48 (1H,ddd, J=1.4,8.0,8.0Hz), 7.69(1H,s), 7.83  
 (1H,d, J=8.4Hz), 7.92(1H,s), 8.63

JP8-183787-A

**THOMSON**  
——™  
**DERWENT**

.35(1H,dd,J=1.6,8.4Hz),7.44 ~ (1H,br,d,J=4.8Hz) 87  
7.45(1H,m),7.48(1H,ddd,J=1.4,  
8.0,8.0Hz),7.69(1H,s),7.83(1H,  
d,J=8.4Hz),7.92(1H,s),8.63(1H,  
br,d,J=4.8Hz)87



## DERWENT TERMS AND CONDITIONS

*Derwent shall not in any circumstances be liable or responsible for the completeness or accuracy of any Derwent translation and will not be liable for any direct, indirect, consequential or economic loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation by any customer.*

Derwent Information Ltd. is part of The Thomson Corporation

Please visit our home page:

["WWW.DERWENT.CO.UK"](http://WWW.DERWENT.CO.UK) (English)

["WWW.DERWENT.CO.JP"](http://WWW.DERWENT.CO.JP) (Japanese)